ERNÄHRUNGS- UND STOFFWECHSELKRANKHEITEN UND IHRE BEHANDLUNG

VON

ERICH GRAFE
PROFESSOR DR. MED. DR. H. C.
EHEM. DIREKTOR DER MEDIZINISCHEN UND NERVENKLINIK
DER UNIVERSITÄT WÜRZBURG

ZWEITE WESENTLICH ERGÄNZTE
UND ERWEITERTE AUFLAGE

MIT 85 ABBILDUNGEN
DAVON 9 FARBIG



SPRINGER VERLAG
BERLIN GÖTTINGEN HEIDELBERG
1958

DRUCK WIESBADENER GRAPHISCHE BETRIEBE GMBH

Vorwort zur zweiten Auflage

Die erste Auflage dieses Buches erschien 1931 im Rahmen der von der Schriftleitung der *Klinischen Wochenschrift herausgegebenen Fachbücher für Ärzte unter* dem Titel Die Krankheiten des Stoffwechsels und ihre Behandlung 1932 erfolgte in den USA eine englische 1933 in Spanien eine spanische Ausgabe Seit der ersten Auflage sind 26 Jahre vergangen In diesem Zeitraum ist auf dem Gebiete des Stoffwechsels und der Stoffwechselkrankheiten mit einer kaum noch zu überbietenden Intensität und einem ungeheuren Erfolge besonders in den USA gearbeitet worden Um diesen Fortschritten Rechnung zu tragen mußte die erste Auflage vollständig *umgearbeitet und wesentlich erweitert werden so daß der Umfang auf über das* Doppelte zunahm Die Literatur auf diesem zentralen Gebiete der Lebensforschung ist im letzten Vierteljahrhundert so gewaltig angewachsen daß niemand mehr sie überblicken kann und jedes Jahr kommen viele Tausende von neuen Arbeiten dazu Ich habe mich bemüht wenigstens die wichtigsten Arbeiten ausfindig zu machen — ein sehr schwieriges Unternehmen für einen einzelnen Autor Am Ende jeden Abschnitts finden sich die wichtigsten Arbeiten angeführt die meinem neuen Werke zugrunde gelegt sind Sie konnten im allgemeinen nur bis Herbst 1956 berücksichtigt werden

Die Einteilung der neuen Auflage ist gegenüber der alten im wesentlichen die gleiche geblieben doch sind viele neue Kapitel eingefügt und die alten wesentlich erweitert worden Ich hoffe daß dieses Buch auch in seiner neuen Form seinen Weg machen wird

Partenkirchen November 1957 E Grafe

Inhaltsverzeichnis

Grundzüge der Physiologie der Ernährung und des Stoffwechsels und Ernährungsregime

	Seite
I Historische Einleitung	1
Literatur	6
II Die Nahrungsmittel als Kraftspender	7
1 Der Gesamtstoffwechsel und seine Berechnung	8
2 Der Grundumsatz (Basalstoffwechsel) und seine Bestimmung	12
3 Die physiologischen Beeinflussungen des Gesamtstoffwechsels	20
a) Klimatische Einflüsse	21
b) Der Einfluß der Nahrungszufuhr	2[illegible]
c) Der Einfluß der Muskeltätigkeit	25
4 Der Calorienbedarf des gesunden Menschen	27
Literatur	28
III Die chemischen und physikalisch chemischen Sonderaufgaben der einzelnen Nahrungsbestandteile	30
1 Die Sonderaufgaben des Eiweißes und der Eiweißumsatz	31
2 Die Sonderaufgaben der Kohlenhydrate und der Kohlenhydrathaushalt	41
3 Die Sonderaufgaben der Fettstoffe	43
Literatur	51
4 Die Aufgaben der anorganischen Nährstoffe	54
Literatur	67
5 Der Wasserhaushalt	69
Literatur	79
6 Die Vitamine	80
a) Allgemeine Vorbemerkungen	80
b) Vitamin A (Axerophtol)	86
c) Die B Vitamine	89
α) Vitamin B_1 (Antineuritisches Vitamin Aneurin Thiamin)	89
β) Vitamin B_2 Gruppe	9[illegible]
γ) Lactoflavin (Riboflavin)	93
δ) Pellagraschutzstoff (Nicotinsäure Niacin)	95
ε) B_6 (Adermin Pyridoxin)	97
ζ) Pantothensäure (Hühnerpellagraschutzstoff ergrauungsverhütendes Vitamin)	99
η) Biotin Vitamin H (Hautfaktor eiweißentgiftendes Vitamin)	101
ϑ) Die Folsäurereihe	102
ι) Inosit (Phytin Antialopeziefaktor)	107
ϰ) Vitamin B_{12}	109
d) Cholin	110
e) Das Vitamin C	111
f) Vitamin D (Antirachitische Vitamine)	114
Vitamin D_3 S 116	
g) Vitamin E (Antisterilitätsvitamin Tokopherol	119
h) Vitamin K (antihämorrhagisches Vitamin Koagulationsvitamin)	123
i) Vitamin P (Permeabilitätsvitamin Citrin)	127
k) Fragliche Vitamine	1[illegible]9
l) Zusammenfassung der Beziehungen der Vitamine untereinander zu den Hormonen und Enzymen sowie zu den Nährstoffen	129
Literatur	135
IV Ernährungsregime	140
1 Normaler Nahrungsbedarf und Kostmaße	142

Seite

2 Die Hauptnahrungsmittel, ihre Zusammensetzung, Zubereitung, Verdaulichkeit und Bekömmlichkeit 154
a) Die animalischen Nahrungsmittel 156
b) Die pflanzlichen Nahrungsmittel 159
c) Die Genußmittel 164
Literatur 167
3 Besondere Ernährungsregime (Vegetarismus und Rohkost) 168
Literatur 174
4 Grundzüge und allgemeine Aufgaben der Krankenernährung (Allgemeine Diätetik) 17[illegible]
Literatur 177

B Wesen und Behandlung der Mangelernährungszustände und Mangelkrankheiten 178

I Der Hunger 178

1 Der Stoffwechsel im Hunger 179
2 Fastenkuren 18[illegible]
Anhang Durstkuren 193
Literatur 196

II Die chronische Unterernährung (Trockene Dystrophie) 197

1 Zwangsweise Unterernährung bei Gesunden 198
2 Unterernährung bei Kranken 202
3 Der Stoffwechsel bei der chronischen Unterernährung 203
4 Anderweitige Auswirkungen der chronischen Unterernährung 210
5 Das klinische Bild der sog trockenen Unterernährung 211

III Die Hungerödemkrankheit 221

1 Symptomatologie 2[illegible]
2 Der weitere Verlauf der Krankheit und die Prognose 2[illegible]7
3 Pathologisch anatomische Befunde 2[illegible]8
4 Die Pathogenese der Ödemkrankheit [illegible]

IV Nachkrankheiten und Dauerschäden der Hungerdystrophie 23[illegible]

Anhang Mehlnährschäden 23[illegible]

V Behandlung der Unterernährungsschäden Theorie und Praxis der Überernährung 236
Literatur 245

VI Die A und Hypovitaminosen 248

1 Die A A und Hypovitaminose (Keratomalacie und Xerophthalmie) 249
2 Die B_1 A und Hypovitaminose (Beri Beri) 254
3 Die B_2 A und Hypovitaminose (A Riboflavinose oder A Lactoflavinose) 260
4 Die Pellagra 263
5 Andere A und Hypovitaminosen des B Komplexes beim Menschen [illegible]69
6 Die C A und Hypovitaminose (Skorbut und MÖLLER BARLOWsche Krankheit) 271
Der infantile Skorbut S [illegible]80
7 Die D A und Hypovitaminosen (Rachitis und Osteomalacie) 282
8 Die K A und Hypovitaminose 29[illegible]
9 Die Frage weiterer A oder Hypovitaminosen beim Menschen 299
Literatur 299

VII Die künstliche Ernährung 303
Literatur 308

C. Die Stoffwechselkrankheiten und ihre Behandlung 309

I Die Pathologie und Klinik des Gesamtstoffwechsels 310
Literatur 310

1 Fieber Fieberstoffwechsel und Fieberdiät 310
a) Wesen und Bedeutung des Fiebers 310

	Seite
b) Das Verhalten des Stoffwechsels bei Fieber und Infektion	317
c) Theorie und Praxis einer rationellen Ernährung Fiebernder	320
Literatur	326
2. Pathologie und Klinik anderweitiger Anomalien des Gesamtstoffwechsels	328
a) Erkrankungen der Inkretdrüsen	329
α) Schilddrüsenerkrankungen	329
β) Hypophysenerkrankungen	333
γ) Nebennierenerkrankungen	334
b) Anomalien des Gesamtstoffwechsels bei afebrilen Blut- und Drüsenkrankheiten	335
c) Anomalien des Gesamtstoffwechsels bei *nicht infektiösen Lungen- und Kreislaufkrankheiten*	337
d) Anomalien des Gesamtstoffwechsels bei Nierenkrankheiten	339
e) Anomalien des Gesamtstoffwechsels bei hepatolienalen Erkrankungen	340
f) Anomalien des Gesamtstoffwechsels bei malignen Tumoren	341
g) Anomalien des Gesamtstoffwechsels bei psychischen Vorgängen	342
Literatur	*344*
II. Die Erkrankungen des Fettstoffwechsels	347
1. Einleitendes	348
a) Anatomie und Physiologie des Fettgewebes	348
b) Der normale Fettstoffwechsel	350
c) Die Regulation des Fettstoffwechsels	358
α) Der Einfluß der Vitamine	358
β) Die Wirkung des Inkretsystems	359
γ) Die Regulation durch das Zentralnervensystem	363
Fettstoffwechselzentrum S. 365	
d) Die Konstanz des Körpergewichtes und seine Aufrechterhaltung beim normalen Menschen	368
Literatur	370
2. Die Fettsucht	373
a) Vorkommen und Erblichkeit	375
b) Stoffwechsel und Pathogenese	378
α) Das Bilanzproblem	379
β) Das Regulationsproblem	386
γ) Intermediärstoffwechsel und Pathophysiologie des Fettgewebes	395
δ) Allgemeines über das Lokalisationsproblem	401
ε) Der Wasserhaushalt	402
ζ) Zusammenfassung hinsichtlich Stoffwechsel und Pathogenese der Fettsucht	405
c) Die Einteilung der Fettsucht	406
d) Klinische Symptomatologie	408
α) Gesamthabitus und Besonderheiten der einzelnen Formen	409
αα) Isolierte Fettanhäufungen (Lipomatose)	409
ββ) Die generalisierte Fettsucht (Adipositas)	411
1. Die vorwiegend exogene Form (Überernährungs- oder Mastfettsucht)	412
2. Die vorwiegend endogene Fettsucht	412
β) Das Verhalten der einzelnen Organsysteme	429
e) Die Prognose	435
f) Die Behandlung der Fettsucht	436
α) Prophylaxe und allgemeine Gesichtspunkte	436
β) Die diätetische Therapie	438
γ) Die Bewegungstherapie	446
δ) Die Behandlung mit Trink- und Badekuren	449
ε) Die medikamentöse Behandlung	450
αα) Die Behandlung mit hormonalen Präparaten	450
ββ) Anderweitige medikamentöse Therapie	454
γγ) Benzedrin (Amphetamin)	457
δδ) Die Proteinkörpertherapie	458
εε) Psychotherapie	459
ζ) Die Leistungsfähigkeit der internen Therapie	459
η) Die chirurgische Behandlung	463
Literatur	463

Seite
3 Die Magersucht 471
a) Einleitung und Einteilung 471
b) Klinische Erscheinungsformen 473
α) Magersucht infolge primarer nicht endokriner Anorexie 473
β) Die endokrine Magersucht 476
αα) Thyreogene Magersucht 476
ββ) Epirenale Magersucht 476
γγ) Insuläre Magersucht 477
δδ) Hypophysäre Magersucht 477
γ) Cerebrale Magersucht 483
δ) Neurale Magersucht 485
ε) Konstitutionelle Magersucht unklarer Genese 485
ζ) Formen circumscripter Magersucht 486
αα) Lipodystrophia progressiva 486
ββ) Lipatrophia circumscripta (Dermatochalasis) 488
c) Prognose 489
d) Therapie 489
α) Allgemeine Therapie 490
β) Spezielle (ätiologische) Therapie 490
Literatur 49?
4 Die Lipoidosen (Lipidosen) 494
a) Chemie und Stoffwechsel der Lipoide 494
b) Einteilung der Lipoidosen 502
c) Klinische Symptomatologie und Verlaufsarten 503
α) Die Cholesterinosen (Xanthomatosen) 503
αα) Normocholesterämische Xanthomatosen 503
Die HAND-SCHÜLLER-CHRISTIANsche Erkrankung (Eosinophile xanthomatöse Granulome THANNHAUSER) S 503
Die cerebrale Form generalisierter Xanthomatose S 508
Xanthomatosen in entzundlichen Geweben und echten Tumoren S 509
ββ) Hyperlipämische Xanthomatosen 510
γγ) Hypercholesterinämie Xanthomatosen 511
Anhang Die Stellung der Psoriasis 513
β) Phosphatidlipoidosen 514
αα) Die NIEMANN-PICKsche Krankheit 514
ββ) Die Amaurotische Idiotie (TAY-SACHSsche Erkrankung) 515
γγ) Die PFAUNDLER-HURLERsche Krankheit 516
γ) Die Cerebrosidlipoidose (M GAUCHER) 516
d) Pathologische Anatomie und Pathogenese der wichtigsten Lipoidosen 520
Literatur 53?
III Die Krankheiten des Kohlenhydratstoffwechsels (Diabetes mellitus Hyperinsulinismus Glykogenspeicherkrankheit) 53?
1 Grundzuge der allgemeinen Physiologie und Pathologie des Kohlenhydratstoffwechsels 53?
a) Physiologie und physiologische Chemie 53?
α) Die Chemie der wichtigsten Kohlenhydrate 535
αα) Monosaccharide 536
ββ) Oligosaccharide 537
γγ) Polysaccharide 538
β) Die Verdauung der Kohlenhydrate 539
γ) Der Blutzucker und seine Regulation 539
δ) Die Glucosurie 541
ε) Der intermediäre Kohlenhydratstoffwechsel und seine Beziehung zu Fett und Eiweißstoffwechsel 541
ζ) Die Beziehung des Kohlenhydratstoffwechsels zum Fett und Eiweißstoffwechsel 548
η) Die Acidose 553
ϑ) Die hormonale Regulation des Kohlenhydratstoffwechsels 555
αα) Die Glucose 556
ββ) Das Insulin 556
γγ) Das Glucagon (H G Faktor [hyperglycemic glucogenolytic factor]) 558
δδ) Adrenalin 560

Seite
εε) Hypophysenvorderlappenhormone 560
ζζ) Die Glykosteroide der Nebennierenrinde (Cortison Corticosteron Desoxycorticosteron Oxycorticosteron Decortin Prednison Prednisolon) 561
ηη) Desoxycorticosteron 562
ϑϑ) Die Schilddrüsenhormone 563
ιι) Keimdrüsenhormone 563
ι) Die zentralnervöse Regulation des Kohlenhydratstoffwechsels 563
κ) Kohlenhydratstoffwechsel und Vitamine 564
λ) Kohlenhydratstoffwechsel und Wasserhaushalt 565
μ) Kohlenhydratstoffwechsel und Mineralhaushalt 566
b) Über Wesen und Pathogenese des menschlichen Diabetes mellitus 568
Literatur 571

2 Experimentelle Formen des Diabetes mellitus 574
a) Der Pankreasdiabetes 575
b) Der Phlorrhizindiabetes 576
c) Der Alloxandiabetes 576
d) Der kontrainsular hormonale Diabetes 577
e) SH Mangeldiabetes 578
f) Experimenteller Diabetes durch verschiedene toxische Substanzen 579
g) Der zentralnervöse Diabetes 579
Literatur 579

3 Spontane nichtdiabetische Glykosurien und Hyperglykämien beim Menschen 580
Literatur 583

4 Ausscheidung harnfremder Kohlenhydrate im Urin 583
a) Die Lactosurie 583
b) Galaktosurie 584
c) Fructosurie (Lävulosurie) 584
d) Die Sucrosurie 585
e) Pentosurie 585
f) Heptosurie 587
Literatur 587

5 Der Diabetes mellitus 587
Einleitung S 587
Historisches S 588
a) Vorkommen (Mortalität und Morbidität) 589
b) Ätiologie 592
Literatur 601
c) Spezielle pathologische Physiologie des Stoffwechsels beim Diabetes mellitus des Menschen 605
α) Der Gesamtstoffwechsel 605
β) Der Eiweißumsatz 607
γ) Das Verhalten des Kohlenhydratstoffwechsels beim Diabetiker 607
δ) Die Hyperglykämie 609
ε) Die Glucosurie 613
αα) Grade und Schwankungen der Glykosurie im allgemeinen 614
ββ) Faktoren welche die Glykosurie beeinflussen 615
ζ) Der Fettstoffwechsel und die Acidose 620
αα) Lipämie und Lipoidämie 621
ββ) Die Acidose und die Pathophysiologie des Coma diabeticum 621
1 Physiologische und diabetische Acidose und die sie bestimmenden Faktoren S 622
2 Die Pathophysiologie des Coma diabeticum S 625
Literatur *Nachtrag* S 1037–1039
η) Der anorganische Stoffwechsel 627
αα) Der Wasserhaushalt 627
Literatur 629
ββ) Der Mineralhaushalt 629
Literatur 631
ϑ) Die Rolle der Vitamine 632
Literatur 634
d) Die pathologische Anatomie 635
Literatur 638
e) Die Diagnose der Zuckerkrankheit und die renale Glykosurie (Diabetes renalis) 639

Seite

Der Diabetes innocens S. 644
Literatur 645
f) Einteilung und Formen 646
Literatur 648
g) Klinische Symptomatologie des Diabetes mellitus 649
α) Unkomplizierte Verlaufsarten 649
Literatur 652
β) Das Coma diabeticum 655
Literatur 658
h) Komplikationen und Begleitkrankheiten 659
α) Infektionskrankheiten 659
Literatur 668
β) Hautkrankheiten 669
Literatur 671
γ) Krankheiten der Atmungsorgane 672
Literatur 673
δ) Krankheiten der Verdauungsorgane 673
Literatur 675
ε) Leber- und Gallenwegserkrankungen 676
Literatur 680
ζ) Andere Pankreaserkrankungen 681
Literatur 684
η) Andere Stoffwechsel- und innersekretorische Erkrankungen 684
Literatur 691
ϑ) Erkrankungen der Zirkulationsorgane 693
Anweisung zu hinreichtlich Hautpflege S. 699
Behandlung der Hühneraugen und Hornhautverdickungen S. 699
Anweisungen bei Hautverletzungen S. 699
Literatur 701
ι) Krankheiten der Niere und der Harnwege 703
Literatur 706
κ) Erkrankungen des Nervensystems und der Sinnesorgane 707
Literatur 715
λ) Komplikationen mit chirurgischen Erkrankungen einschließlich der malignen Tumoren 717
Literatur 719
μ) Diabetes und Schwangerschaft 720
Literatur 724
ν) Kombinationen und Komplikationen mit sonstigen Krankheiten 725
Literatur 727
i) Die Therapie des Diabetes mellitus 727
α) Allgemeine Gesichtspunkte 728
Literatur 729
β) Die diätetische Therapie des Diabetes mellitus 730
αα) Allgemeine Richtlinien 730
ββ) Die Durchführung der diätetischen Behandlung im einzelnen bei leichten Fällen (ohne Insulin) 741
γγ) Besondere Diätregime 746
1. Strenge Kost, Hungertage, Hunger- und Unterernährungskuren S. 748
2. Besonders fettreiche Nahrungsregime (Petrén-Kur, Newburgh und Marsh-Verfahren) S. 749
3. Besondere Kohlenhydratkuren S. 750
4. Die Haferkur (v. Noorden) und verwandte Kuren S. 750
5. Kohlenhydratkuren als Dauerkost S. 752
6. Die Mehlfrüchtekur von W. Falta S. 752
7. Das Regime von Porges und Adlersberg S. 753
8. Die sogenannte freie oder „liberale" (John) Kost bei Erwachsenen S. 755
δδ) Die Verwendung anderer Zuckerarten als Glucose (Fructose, Galaktose, Pentose) 757
εε) Die Darreichung besonderer Kohlenhydrate und Kohlenhydratabkömmlinge (Anhydrozucker, Sionon, Oxanthin) 758

Seite
Süßstoffe S. 760
ζζ) Zusammenfassendes über die diätetische Behandlung 760
Literatur 761
γ) Die Insulinbehandlung 764
αα) Herstellung, Chemie, Präparate und Applikation des Insulins 764
ββ) Indikationen und Durchführung der Behandlung im einzelnen 769
γγ) Die praktische Durchführung 770
1. Die Insulinbehandlung beim Coma diabeticum S. 770
2. Die Insulinbehandlung schwerer Fälle (abgesehen vom Koma) S. 776
3. Die Insulinbehandlung bei diabetischen Komplikationen und Begleitkrankheiten S. 783
δδ) Die Erfolge der Insulintherapie 785
εε) Die Nachteile, Nebenwirkungen und Gefahren der Insulinbehandlung und ihre Bekämpfung. Die Hypoglykämie 787
ζζ) Die Insulinresistenz 800
ηη) Insulinsucht und Insulinselbstmord 809
Literatur 810
δ) Anderweitige Therapie 814
αα) Die Behandlung mit Guanidinpräparaten 815
ββ) Die Verwendung von Glykokininen 816
γγ) Orale Insulinersatztherapie mit Sulfanylderivaten 817
δδ) Sonstige medikamentöse Therapie. Hormontherapie 820
εε) Die Arbeitstherapie 823
ζζ) Die balneologisch-klimatologische Behandlung 824
ηη) Versuche einer chirurgischen und röntgenologischen Behandlung des Diabetes 825
ϑϑ) Psychotherapie 827
Literatur 828
ιι) Diabetikerfürsorgestellen und soziale Probleme des Diabetes (Aufgaben und Erfahrungen) 830
Literatur 834
k) Prognose des Diabetes mellitus 835
Literatur 843
6. Die Spontanhypoglykämien und der Hyperinsulinismus 843
a) Physiologische Hypoglykämien 844
b) Endogen bedingte sekundäre Hypoglykämien 845
α) Hypoglykämie durch Unterernährung 845
β) Endogene Hypoglykämien bei Leber-, Magendarm- und Pankreaserkrankungen 845
γ) Hypoglykämien durch innersekretorische Störungen 846
δ) Endogene Hypoglykämien bei Nervenleiden 847
c) Exogen bedingte Hypoglykämien 848
d) Der primäre Hyperinsulinismus (Zuckermangelkrankheit) 848
α) Die pernitiös organische Form des Hyperinsulinismus (Insulinom) 848
αα) Pathologische Anatomie 850
ββ) Diagnose und Differentialdiagnose 851
β) Die funktionelle Form des primären Hyperinsulinismus 852
γ) Die Therapie der Spontanhypoglykämien 853
αα) Die interne Therapie 853
ββ) Chirurgische Therapie 854
Literatur 855
7. Die Glykogenspeicherkrankheit (Glykogenose von Gierkes Krankheit) 857
a) Vorkommen und Erblichkeitsverhältnisse 857
b) Pathologische Anatomie 858
c) Chemische und pathologische Physiologie und Pathogenese 860
d) Die Klinik der Glykogenspeicherkrankheit 863
α) Symptomatologie 864
β) Stoffwechselbefunde 865
Literatur 866
IV. Die qualitativen Störungen des Eiweißstoffwechsels und ihre Behandlung 868
1. Die Gicht 868
a) Allgemeine Vorbemerkungen 868
b) Chemie und Physiologie der Nucleoproteide und ihrer Spaltungsprodukte 869
α) Chemie der Nucleoproteide 869

Seite

β) Chemie und physikalische Chemie der Harnsäure 875
γ) Synthese und Abbau der Purine und der Pyrimidine 877
δ) Physiologie und Stoffwechsel der Nucleoproteide 879
c) Die Klinik der Gicht 883
α) Vorkommen und Ätiologie der Gicht 883
β) Die klinischen Erscheinungen der Gicht 887
αα) Der akute Gichtanfall (Reguläre Gicht von GARROD und MINKOWSKI) 888
ββ) Die chronische Gicht (Irreguläre Gicht im Sinne von GARROD und MINKOWSKI) 890
1. Die chronischen Veränderungen an Gelenken, Knochen, Knorpeln und ihrer Nachbarschaft S. 891
2. Die extraartikuläre sogenannte viscerale Gicht S. 894
3. Die sogenannte atypische Gicht S. 900
γ) Die Beziehungen der Gicht zu anderen Krankheiten 903
δ) Die Differentialdiagnose der Gicht 904
ε) Die pathologische Anatomie und Histologie der Gicht 906
ζ) Die Stoffwechselpathologie und Pathogenese der Gicht 910
η) Die Prognose der Gicht 923
ϑ) Die Therapie der Gicht 923
αα) Die Behandlung des akuten Anfalls 924
ββ) Die Behandlung der chronischen Gicht und ihrer Folgezustände 928
1. Die diätetische Therapie S. 928
2. Die medikamentöse Therapie S. 933
3. Die Radiumtherapie S. 935
4. Die Bäder- und Brunnenbehandlung S. 936
5. Die Bewegungstherapie S. 937
6. Chirurgische Maßnahmen S. 938
Literatur 938
2. Störungen im Abbau cyclischer Aminosäuren und ihre klinischen Erscheinungen 944
a) Die Alkaptonurie 944
α) Stoffwechselpathologie 944
β) Klinische Symptomatologie 948
γ) Diagnose 950
δ) Prognose 95[illegible]
ε) Therapie 952
b) Andere sehr seltene Störungen im Abbau cyclischer Aminosäuren (Tyrosinose, Phenylketonurie, p-Hydroxyphenyllacturie) 953
c) Störungen im Abbau aromatischer Aminosäuren und ihre klinischen Erscheinungen 955
Literatur 95[illegible]
d) Andere sehr seltene Störungen im Abbau der cyclischen Aminosäuren 956
Literatur 956
3. Die Cystinurie, Diaminurie, Aminosurie und Cystinspeicherkrankheit 9[illegible]6
a) Stoffwechselpathologie 957
b) Klinische Symptomatologie und Therapie 960
Literatur 963
4. Die Porphyrinopathien 964
a) Chemie und Stoffwechsel der Porphyrine 965
α) Chemie des Hämoglobins und der Porphyrine 965
β) Der Porphyrinumsatz 965
b) Symptomatologie und Verlauf der Porphyrinopathien 971
α) Die pathologischen Porphyrinurien 971
β) Die Porphyrien 9[illegible]4
αα) Die kongenitale cutane photosensible Porphyrie (GÜNTHERsche Krankheit) 975
ββ) Akute idiopathische intermittierende Porphyrien 978
c) Pathologisch-anatomische Befunde 98[illegible]
d) Diagnose und Differentialdiagnose 983
e) Prognose 985
f) Die Therapie 985

Seite
Literatur 986
V Die Störungen des Wasser und Mineralhaushaltes 988
Der Diabetes insipidus 989
a) Definition und allgemeine Vorbemerkungen 989
b) Ätiologie und klinische Symptomatologie 990
c) Beziehungen zu anderen Inkretdrusen und deren Erkrankungen 992
d) Stoffwechselpathologie 994
e) Vorstellungen uber Sitz und Pathogenese der Erkrankung 996
α) Pathologisch anatomische Befunde 996
β) Experimentelle Untersuchungen bei Tieren 998
γ) Beobachtungen an Kranken 1006
f) Differentialdiagnose 1008
g) Prognose 1009
h) Therapie 1010
Anhang Primäre Oligurie (Antidiabetes insipidus) 1013
Literatur 1014
VI Über Sediment und steinbildende Diathesen 1017
1 Die Diathesen 1017
a) Oxalurie 1017
Oxalose S 1022
b) Uraturie und Uricurie 1022
c) Phosphaturie 1024
d) Die Xanthinurie 1028
Literatur 1028
2 Allgemeines über Harnsteine und Harnsteinbildung 1029
3 Die Calcinosis 1033
Literatur 1036
Nachtrag der Literatur zu S 627 (Diabetes) 1037
Anhang 1040
Sachverzeichnis 1052

A Grundzuge der Physiologie der Ernahrung und des Stoffwechsels und Ernahrungsregime

I Historische Einleitung

Ernahrungsfragen und vorschriften sind uralt Meist gelten sie religiosen und kultischen Zwecken Gleichwohl finden sich Angaben auch uber die medizinische Bedeutung der Ernahrung und die Wichtigkeit einer geregelten Diat bei gewissen Krankheiten vereinzelt schon bei den Chinesen Indern Agyptern Babyloniern und Hebraern (HINTZE) aber erst bei den Griechen nahmen sie festere Gestalt an und wurden systematisch in die Therapie eingebaut Ein Ganzes ist die Ernahrung eine Vielheit sind die Nahrungsmittel erkannte schon Hippokrates (460 bis 364 v Chr) Fur ihn stand eine richtige Diat im Zentrum der Hygiene und der Behandlung der meisten Erkrankungen wobei der Begriff der Diat allerdings viel weiter gezogen wurde als es heute der Fall ist Ja die ganze Heilkunst beruhte bei ihm auf der Unterscheidung der zutraglichen und schadlichen Nahrungsmittel und der Erfindung ihrer zweckmaßigen Zubereitung wie er in zahlreichen Kapiteln seines Buches *Περι διαιτη* auseinandersetzt In cibo posita est medela lehrte schon vor 2000 Jahren ARETIUS VON KAPPADOCIEN Auch die großen Philosophen PLATO und ARISTOTELES befaßten sich mit Ernahrungsvorschriften So forderte PLATO von den Burgern seines Idealstaates sie sollten sich von Brot und Brei aus Gerste und Weizen und als Zukost von Salz Oliven Kase Zwiebeln und Gemuse nahren AKRON aus Agrigent schrieb ein Buch uber die Nahrung Gesunder (vgl BOMMER) Der Romer CELSUS kein Arzt sondern ein gebildeter Laie brachte in seinem großen in der 1 Halfte des ersten nachchristlichen Jahrhunderts er schienenen Werke de medicina libri octo einem Teil einer großen Enzyklopadie bereits Angaben uber den Nahrwert der einzelnen Nahrungsmittel und ihren Ein fluß auf verschiedene Korperfunktionen sowie eine spezielle Diatetik fur einzelne Krankheiten (vgl SUDHOFF) Der erste Stoffwechseltheoretiker und zwar im Sinne der Humoralphysiologie und pathologie war GALEN (131—200 n Chr) Er unter schied entsprechend den Grundstoffen Wasser Feuer Luft und Erde aus denen nach weit verbreiteten Vorstellungen des klassischen Altertums die Natur auf gebaut ist Blut Schleim gelbe und schwarze Galle als die entscheidenden Safte des Korpers deren richtige Mischung fur Gesundheit und Krankheit (Dyskrasia) entscheidend ware Der geniale LEONARDO DA VINCI war der erste der feststellte daß es der gleiche Stoff in der Atmosphare sein musse der sowohl fur das Brennen einer Flamme als auch fur die Existenz lebender Wesen notwendig sei und wurde damit zum Vorlaufer von LAVOISIER Das 1 Stoffwechselexperiment vergleichende Wagungen von Korpergewicht aufgenommener Nahrung und abgegebener Ruck stande in Urin und Kot stammt von SANCTORIUS (1561—1636) aus Padua Da die Rechnung nicht aufging mußten sich Ausscheidungen dem Nachweis entzogen haben und so kam es zur Entdeckung der perspiratio insensibilis Etwa zur gleichen

wichtigsten Ergebnisse des ersten klassischen Respirationsversuches von PETTENKOFER u. VOIT an einem hungernden Menschen seien kurz mitgeteilt

Körpergewicht zu Beginn des Versuches	71 090 kg	Körpergewicht am Ende	70 160 kg
aufgenommenes Trinkwasser	1 0548 kg	abgegebenes CO_2	0 7353 kg
Summe	72 1448 kg	ausgeschiedenes Wasser	0 8[illegible]9 kg
		Urinmenge	1 19[illegible] kg
		Summe	72 9[illegible] kg

Die Differenz zwischen beiden Schlußzahlen = 0 7799 kg wurde als die verbrauchte Sauerstoffmenge angesehen

Der Urin enthielt 11 33 g N *und* 5 81 C die Atmungsluft berechnet aus der Kohlensäuremenge 201 30 g C so daß

die Gesamt C Ausscheidung = 207 11 g
" N = 11 33 g betrug

Da 1 g ausgeschiedenen N 6 25 g Eiweiß entsprechen so betrug die Eiweißeinschmelzung der Versuchsperson 11 33 × 6 25 = 70 81 g

Da im Muskeleiweiß gemäß Elementaranalyse nach LIEBIG auf 1 N 3 28 C entfallen stammten 11 33 × 3 28 = 37 16 g C aus dem eingeschmolzenen Eiweiß Der Restbetrag von 169 95 g (207 11 — 37 16 g) muß daher aus der Verbrennung von Kohlenhydraten und Fetten herrühren VOIT und PETTENKOFER machten die nicht zutreffende aber ihre Rechnung erst möglich machende Annahme daß nur Fett verbrannt wurde Da Fett 76 52 g C enthält so errechnet sich eine verbrannte Fettmenge von 222 1 g

Weitere Untersuchungen galten der Frage der Einwirkung der 3 Hauptnahrungsstoffe der körperlichen Arbeit der Temperatur und einzelner Krankheiten (Diabetes) auf die Verbrennungsprozesse wobei manche [illegible] treffende Beobachtungen gemacht werden konnten

Von fundamentaler Bedeutung war ihre Feststellung daß nicht wie LAVOISIER und LIEBIG es annahmen die Sauerstoffaufnahme entscheidend ist für die Intensität der Verbrennung sondern das zum Abbau gelangende [illegible] wurden wir richtiger sagen der Bedarf der Körperzellen [illegible] Art der verbrennenden Nahrstoffe

Auch die Intensität der Atmung sofern sie nicht zu [illegible] und dadurch den Stoffwechsel steigert ist ohne [illegible] stoffverbrauch wie PFLÜGER feststellte [illegible] Sauerstoffbedarf und die Kohlensäureanhäufung [illegible] PFLÜGER wies zuerst auf die große Bedeutung der [illegible] scheidenden Faktoren zueinander hin Der Wert $\frac{CO_2}{O_2}$ [illegible] torischen Quotienten Er ist darum so wichtig weil [illegible] verbrennenden Substanzen direkt berechnen läßt da [illegible] O_2 in den einzelnen Nährstoffen abhängt Je weniger [illegible] mehr muß von außen zugeführt werden

Da die Kohlenhydrate selbst genügend O_2 zur Oxydation [illegible] halten ist

RQ für diesen Nährstoff [illegible] = 1

RQ für Eiweiß = [illegible]

RQ für Fett = [illegible]

Um die Respirationsversuche auf eine breitere Grundlage zu stellen und möglichst auch O_2 mitzubestimmen, mußte die Apparatur sowohl vereinfacht wie erweitert werden. Es geschah dies später vor allem durch ZUNTZ, GEPPERT, SONDÉN und TIGERSTEDT, JAQUET, GRAFE, KROGH, KNIPPING u. a. Der erste, der auf breiter Grundlage den Gaswechsel bei Kranken studierte, und zwar mit der ZUNTZ-Methode, war A. MAGNUS-LEVY.

Den nächsten großen Fortschritt brachte die Entdeckung des Isodynamiegesetzes durch M. RUBNER, den Hauptschüler von VOIT, in den achtziger Jahren des vorigen Jahrhunderts. Er fand in vielfach variierten Hundeversuchen, daß sich die einzelnen Nährstoffe bei der Wärmebildung entsprechend ihrem Caloriengehalt, der in der BERTHOLDschen Bombe festgestellt werden kann, verhalten, isocalorisch oder isodynamisch sind:

100 g Fett
= 232 g Stärke
= 234 g Rohrzucker
= 243 g Fleisch.

RUBNER ist der Vater der energetischen Betrachtungsweise des Stoffwechsels und der Begründer der Calorienrechnung, welche seit der Wende des Jahrhunderts alle Ernährungsfragen und -maßnahmen beherrscht. Seine berühmten, in der ganzen Welt gültigen Standartwerte für die Hauptnährstoffe sind:

1 g Eiweiß = 4,1 Cal
1 g Fett = 9,3 Cal
1 g Kohlenhydrat = 4,1 Cal.

Heute erscheinen uns die Ergebnisse dieser klassischen Versuche selbstverständlich. Damals aber wirkten sie vor allem für seinen rein stofflich orientierten Lehrer VOIT so revolutionär, daß RUBNER, wie er mir, seinem Schüler, noch voll Bitternis einmal erzählte, die Arbeit, die VOIT für falsch hielt[1], zwei Jahre im Pult behalten mußte, ehe er sie veröffentlichen durfte.

Die energetische Betrachtungsweise drängte zur Schaffung eines *Calorimeter* des lebenden Organismus. LAVOISIER war, wie schon erwähnt, der 1. Konstrukteur eines allerdings sehr primitiven Apparates. Ihm folgten CRAWFORD, DULONG und DESPREZ mit einer schon verbesserten Methodik (Zus. der vorliegenden Probleme, Ergebnisse und Methodik bei J. LEFÈVRE.) Das erste moderne Calorimeter konstruierte M. RUBNER in Marburg. Mit ihm vollbrachte er wissenschaftliche Großtaten (Zus. in „Den Gesetzen des Energieverbrauchs bei der Ernährung" (1901).) Erstens erbrachte er den zwingenden Beweis für die Richtigkeit seines Isodynamiegesetzes, zweitens bewies er die Gültigkeit des 1842 von ROBERT MAYER aufgestellten Gesetzes von der Erhaltung der Energie, nachdem die Summe aller Energie in der Welt konstant ist und nur in ihren Formen sich verändert, auch für den lebenden Organismus, und drittens entdeckte er die weitgehende *Abhängigkeit der Wärmeproduktion des Tieres von der Körperoberfläche*, wobei er einen Durchschnittswert von ca. 1100 Calorien pro m^2 in 24 Std. fand. Während die beiden ersten Feststellungen unbestritten blieben, sind gegen die Gültigkeit des Oberflächengesetzes von verschiedenen Seiten (v. HÖSSLEIN, PFAUNDLER, BENEDICT u. a.) Einwände geltend gemacht worden, auf die hier nicht näher eingegangen werden kann.

Weitere eingehende Untersuchungen galten der spezifisch-dynamischen Wirkung der Nährstoffe, die zuerst LAVOISIER feststellte.

[1] Es ist daher nicht richtig, daß, wie z. B. THANNHAUSER behauptet, VOIT habe RUBNER zu seinen Untersuchungen über die Vertretbarkeit der Nahrungsstoffe veranlaßt, weil er das spätere Resultat erwartet oder auch nur für möglich gehalten hätte.

In der Folgezeit entstanden dann die großen komplizierten Respirationscalorimeter von ATWATER ROSA BENEDICT (Boston) HAGEMANN (Bonn) LUSK DU BOIS (New York) usw fur Menschen und große Versuchstiere Hier wurden alle maßgebenden Faktoren des Gesamtstoffwechsels gleichzeitig bestimmt Alle wichtigen Variationsmoglichkeiten der Ernahrung und Stoffwechselbeeinflussung wurden hier mit exaktester Methode untersucht Das wichtigste Ergebnis und zwar ein ganz neues war die Feststellung daß die aus dem respiratorischen Gaswechsel berechnete und die tatsachlich gefundene Wärmeabgabe d h indirekte und direkte Calorimetrie in ihren Ergebnissen sich decken Dafur sei ein Hundeversuch von MURLIN und LUSK angefuhrt

Indirekte Calorimetrie ergab	2244 Cal
direkte	2230 Cal
Differenz	14 Cal = 0 6%

In 14 von 22 ahnlichen Versuchen lag der Fehler unter 2% Damit war bewiesen daß die katabolischen Prozesse im Menschen und Tierkorper so sehr das Stoffwechselgeschehen beherrschen daß anabolische Vorgange wie z B die Fettbildung aus Zucker oder Eiweiß oder die Kohlenhydratbildung aus Eiweiß und Fett gar nicht gefaßt werden konnen Wir wissen daß sie sich tatsachlich vollziehen aber entweder handelt es sich dabei nur um sehr kleine Betrage oder aber die Einwirkungen auf den respiratorischen Gaswechsel im Sinne von Steigerung und Senkung von RQ kompensieren sich so daß ein Durchschnittswert in den Grenzen von 0 7—1 0 resultiert Erst bei Zahlen unter oder oberhalb dieser Breite konnen intermediare Umsetzungen respiratorisch in die Erscheinung treten

Mit diesen fundamentalen Feststellungen hat die Calorimetrie ihre Hauptaufgabe erfullt indem sie zeigte daß die Untersuchung des respiratorischen Gaswechsels und Urins genugt um die Warmeproduktion und daraus den Nahrungsbedarf festzustellen Die komplizierten Apparate wurden entbehrlich und es konnte die *Gesamtstoffwechseluntersuchung vor allem auch bei Kranken aller Art* auf breiteste Grundlage gestellt werden was seit KRAUS und MAGNUS LEVY in den ersten Jahrzehnten dieses Jahrunderts durch zahlreiche Untersucher (STAHELIN in der Schweiz GRAFE u ROLLY in Deutschland MEANS u BOOTHBY DU BOIS in Amerika und viele andere) geschah Man kann sagen daß wir heute schon uber ein fast abschließendes Wissen uber den respiratorischen Umsatz bei Krankheiten verfugen

Die Ergebnisse sind zwar die Basis fur die Ernahrung bringen aber nur die Resultante aller zahllosen intermediaren Umsatze im Korper zum Ausdruck Die energetische Betrachtung ist daher einseitig und haftet in gewissem Sinne nur an der Oberflache Sie muß erganzt werden durch das physiologisch chemische Studium der intermediaren Stoffwechselvorgange Dieses ist viel junger als die Kraftwechselforschung Grundlegend waren hier die Untersuchungen von FR HOFMEISTER und KOSSEL von MAGNUS LEVY KNOOP O NEUBAUER DAKIN FOLIN und vielen anderen

Erst die Kombination der Resultate beider Forschungsrichtungen ergibt uns den genugend tiefen und umfassenden Einblick in das Stoffwechselgeschehen des gesunden und kranken Menschen

Literatur

I Wichtigste neuere zusammenfassende Darstellung uber die Geschichte der Ernahrungs und Stoffwechselforschung

BOMMER S Die Ernahrung der Griechen und Römer Planegg Muller sche Verlagsbuchhandlung (1943) — DU BOIS E F Basal metabolism in health and disease 3 ed Philadelphia Lea & Febiger 1936

HINTZE K Geographie und Geschichte der Ernährung Leipzig Thieme 1934
KRUMMACHER O Erg Physiol 5 746 (1906)
LANG G u O F FANKE Stoffwechsel und Ernährung Berlin Göttingen Heidelberg Springer 1950 — LEFEVRE I Chaleur animale et bioénergétique Paris Masson 1911 — LUSK G A history of Metabolism in Endocrinology and metabolism New York and London (3 3 1922) — The elements of the science of nutrition 4 ed Philadelphia and London W B Saunders & Co 1928
MASSON u a Paris (1911) — MEYER STEINEG u K SUDHOFF Geschichte der Medizin 2 Aufl Jena Fischer 1922
RUBNER M Die Gesetze des Energieverbrauchs bei der Ernährung Leipzig und Wien F Deuticke 1902
THANNHAUSER, S J Lehrbuch des Stoffwechsels und der Stoffwechselkrankheiten München J F Bergmann 1929

II Einzelarbeiten

BIDDER u SCHMIDT Die Verdauungssäfte und der Stoffwechsel Leipzig (1852)
LAVOISIER A Sur la respiration des animaux et sur les changements qui arrivent à l'air en passant par leur pumon Paris 17 — Weitere Einzelarbeiten in den Gesammelten Werken Paris (1862) — LIEBIG J v Die organische Chemie in ihrer Anwendung auf Physiologie und Pathologie (1842)
MAGNUS Ann d Physik u Chem 40 583 (1837) — MAGNUS LEVY A Pflügers Arch 301 (1894) — MURLIN J K and G LUSK J of Biol Chem 22 17 (1915)
PETTENKOFER M u C VOIT Z Biol 459 (1866) — PFLÜGER E Pflügers Arch 6 43 190 (1872) 10 251 (1875)
RUBNER M Sitzung ber d bayer Akad d Wiss S 454 (1885) — Z Biol 30 73 (1894)
VOIT C Z Biol 2 6 (1866)

II Die Nahrungsmittel als Kraftspender

Der Stoffwechsel ist die notwendige Voraussetzung und wichtigste Äußerung für das Leben in der Natur Selbst in der unbelebten Welt spielt er eine große Rolle Der Stoffwechsel in der lebendigen Natur ist jedoch prinzipiell von den Wandlungen des Anorganischen unterschieden erstens durch die Notwendigkeit daß bei diesen Vorgängen im pflanzlichen und tierischen Organismus Energie zur Arbeitsleistung frei wird und ferner dadurch daß alle diese stofflichen und energetischen Umwandlungen beherrscht werden vom Prinzipe der Selbststeuerung demzufolge sie in den Dienst der Erhaltung des Lebens und der Fortpflanzung treten PFLÜGER sprach von der teleologischen Mechanik der lebendigen Natur DU BOIS REYMOND von einem dynamischen Gleichgewichte Alle Kraftumwandlungen vollziehen sich nach den Gesetzen der Thermodynamik Der erste Hauptsatz konstatiert die Unzerstörbarkeit der Energie in der Welt der zweite stellt fest daß alle Naturvorgänge in der Richtung von höheren Energien zu niederen verlaufen also irreversibel sind wobei meist nicht weiter nutzbare Wärme entsteht indem die potentielle Energie in eine kinetische umgewandelt wird Die theoretische Gültigkeit des 2 Hauptsatzes für den Organismus ist noch etwas umstritten (Lit und Diskussionen bei F GRAFE) für die praktischen Zwecke der Bestimmung des Energieumsatzes kann er jedenfalls außer Acht gelassen werden da der Energiewert der in der BERTHOLDschen Bombe verbrannten Nahrstoffe sich mit dem des im Körper zersetzten Materials zu decken scheint wenn die Ausscheidungen mit berücksichtigt werden

Der Kraftstoffwechsel wird ausgedrückt in Calorien womit die Wärmemenge bezeichnet wird die 1 l g Wasser (große Cal) oder 1 g Wasser (kleine Cal) von 14 5 C um 1 auf 15 5 erwärmt Das mechanische Äquivalent beträgt 425 mkg Die Energie wird im lebenden Organismus durch die Spaltung der Nahrstoffe sei es daß sie von außen zugeführt werden oder als Körperbestandteile zur Verfügung stehen gebildet

Seit LAVOISIER wissen wir, daß die Spaltungen im Körper ebenso wie bei der Flamme vorwiegend oxydativer Natur sind, indem sich der Sauerstoff mit den Nahrungsstoffen verbindet und diese zu immer tieferen Stufen abbaut. Die Frage, wie weit dabei eine direkte O_2-Übertragung im Sinne WARBURGS oder eine Dehydrierung, d. h. Wasserstoffentziehung im Sinne WIELANDS die entscheidende Rolle spielt, soll hier nicht erörtert werden. Es scheint, daß beide Theorien ihre Gültigkeit haben und im Grunde sich nicht erheblich voneinander unterscheiden (Neueste Diskussion bei WARBURG). Diese oxydativen Spaltungen sind dadurch besonders zweckmäßig für den Organismus, weil dabei besonders große Energiemengen mit hoher Wärmetönung für die Leistungen, welche der Ablauf der Lebensvorgänge erfordert, zur Verfügung gestellt werden.

LAVOISIER war der Ansicht, daß bei höheren Organismen alle Energieproduktion unter O_2-Verbrauch einhergeht, so daß der O_2-Verbrauch das einzigste Maß für die Wärmebildung im Körper sei. Heute aber wissen wir mit Sicherheit, daß daneben auch in großem Umfange bei ihnen wie bei den kleinen Lebewesen, vor allem der Hefe, anaerobiotische Vorgänge verlaufen, d. h. Spaltungen ohne O_2-Zutritt, meist hydrolytischer Natur. Vor allem vollzieht sich der Muskelstoffwechsel in seinen ersten Phasen anoxybiotisch und für viele andere Vorgänge, vor allem im Kohlenhydratstoffwechsel gilt das gleiche (Zus. bei LESSER). Auch hierbei wird Wärme frei, aber nur in kleinen Beträgen, so daß die Umsetzungen sich schon auf große Mengen zersetzten Materials erstrecken müssen, um nennenswerte calorische Effekte zu erzielen. So bildet die anaerobe Calorienproduktion nur einen verschwindenden, in der Gesamtbilanz nicht zu fassenden Anteil der Gesamtwärmebildung. Das beweist die fast völlige Deckung der Resultate der direkten und indirekten Calorimetrie von ATWATER, BENEDICT, LUSK, DU BOIS u. a. (vgl. S. 6). Aus ihr geht auch hervor, daß die Nährstoffe mit ihrer gesamten Energie Wärme bilden, d. h. daß die freie Energie nahezu ganz seiner Wärmetönung bei der entsprechenden Temperatur entspricht. Die Entropie im Sinne des 2. Hauptsatzes der Thermodynamik wird also bedeutungslos.

Sehr bemerkenswert ist, daß in der Untersuchung des *Energiehaushaltes auch* Prozesse, die mit einer Wärmebindung einhergehen, wie beim Aufbau von Körpergewebe, sei es beim Wachstum, sei es nach starken Gewebseinschmelzungen, nicht sicher gefaßt werden können. Der ganze anabolische Stoffwechsel erscheint, von wenigen extremen Fällen wie z. B. starker Fettbildung aus Zucker abgesehen, nicht in der Energiebilanz. Er beträgt höchstens wenige Prozente und liegt damit innerhalb der vielleicht sich kompensierenden unvermeidlichen Fehler der angewandten Methoden und Berechnungsarten. Diese Tatsache ist von größter praktischer Bedeutung und erleichtert uns wesentlich die Untersuchung des Kraftstoffwechsels.

1. *Der Gesamtstoffwechsel und seine Berechnung.*

Wenn auch LAVOISIERS vorher erwähnte Vorstellungen theoretisch nicht ganz richtig sind, so bleibt doch die Bestimmung des O_2-Verbrauchs die Basis für die Berechnung des Kraftstoffwechsels, wenn man sie mit der Bestimmung des N's im Harne kombiniert. Um die Art der verbrannten Nährstoffe exakter zu berechnen, ist es notwendig, auch gleichzeitig die abgegebene Kohlensäuremenge zu bestimmen. Dann erhält man den Wert für den respiratorischen Quotienten $\frac{CO_2}{O_2}$, auf dessen entscheidende Bedeutung für die Berechnung des Gesamtumsatzes zuerst, wie schon erwähnt, PFLÜGER hinwies. Bei den gewonnenen Werten ist für CO_2 zu bedenken, daß dieses Gas, das im Körper einerseits leicht ausgetrieben, andererseits leicht zurückgehalten wird, nicht immer im gefundenen Umfange durch die Zersetzung der Nährstoffe in der Versuchszeit entstanden ist. Zunahmen gegen

über der tatsächlich bei der Nahrungsverbrennung entstandenen CO_2 können durch vermehrte Ausscheidung infolge Überventilation der Lungen vermehrte Säurebildung wie bei starker Muskelarbeit oder diabetischer Acidose oder vermehrte Säureretention wie bei Urämie vor Herabsetzungen können durch Retention des Gases infolge verminderter Ventilation vermehrter Säureabgabe und einer Alkalosis (wie z B bei Alkalitherapie) bedingt sein Diese Faktoren müssen bei der Beurteilung der gefundenen CO Werte und ihrer Verwendung für den respiratorischen Quotienten stets in Erwägung gezogen werden Durch genügend lange Versuchsdauer und gleichmäßige mittlere Lungenventilation können sie aber meist auf ein Mindestmaß eingeschränkt werden

RQ für Kohlenhydrate beträgt 1 0 da zur Oxydation von $C_6H_1 O_6$ zu CO_2 und H O 12 Moleküle O nötig sind von denen 6 im Zucker bereits vorhanden sind mithin $RQ = \frac{6}{6} = 1\,0$

Die restlose Verbrennung von Fett (Tripalmitin) mit der Bruttoformel $C_{51}H_{98}O_2$ erfordert 72 5 Mol O_2 dabei entstehen 51 Mol CO_2 RQ daher $\frac{51}{7\ 5}=0\,703$

Da der Gehalt der Eiweißkörper an C und O_2 gewisse Schwankungen aufweist zeigt der Wert für RQ nicht dieselbe Konstanz wie bei Kohlenhydraten und Fetten Er schwankt in den Grenzen von 0 78—0 82 um einen Mittelwert von 0 80 der den Berechnungen zugrunde gelegt wird

Der N Gehalt des Urins multipliziert mit 6 25 entspricht der Menge zersetzten Eiweißes Zieht man von der Gesamtmenge verbrauchten Sauerstoffs und der gebildeten Kohlensäure den auf die Verbrennung von Eiweiß (pro 1 g N im Harn 154 7 cm³ = 6 043 l O_2 und 4 845 l CO_2) entfallenden Teil ab so erhält man einen neuen Quotienten (Nichteiweiß RQ) aus dem sich die Verbrennung von Kohlenhydraten und Fett berechnen läßt

Die wichtigsten Grundlagen und Ergebnisse bringt folgende von LUSK (Zus S 68) für das Eiweiß korrigierte Tabelle von LOEWY

Tabelle 1

1 g Substanz	absorb O_2 cm³	gebildete CO_2 cm³	RQ	Cal	Cal pro l O_2	Cal pro l CO_2
Eiweiß	967 0	75[illegible]	0 802	4 316	4 463	5 [illegible]67
Fett	2019 3	1427 3	0 707	9 461	4 686	6 629
Stärke	828 8	828 8	1 000	4 18	5 047	5 047

Die verbrannten Mengen Kohlenhydrat (y) und Fett (x) berechnen sich aus dem Nichteiweiß RQ $\frac{a\,(CO)}{b\,(O)}$ nach den Gleichungen

$$2\,019\,x + 0\,828\,y = a\,lO_2$$
$$1\,427\,x + 0\,828\,y = b\,lCO_2$$

Diese beiden Gleichungen mit 2 Unbekannten werden dann in üblicher Weise gelöst Das einfache Diagramm von E F DU BOIS (Abb 1) gestattet ohne weiteres die Ablesung der Mengen Calorien die auf Eiweiß Fett und Kohlenhydrate entfallen

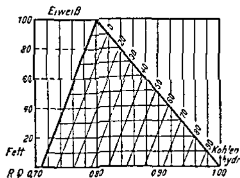


Abb 1

828 8 x + 2019 3 y = a dem verbrauchten O_2 nach Abzug des Eiweißwertes
— 828 8 x + 1427 3 y = b der gebildeten CO_2 nach Abzug des Eiweißwertes

Multiplikation der unteren Gleichung mit (— 1) ergibt sich 592

$$y = \frac{a-b}{592} \qquad x = \frac{a - 2019{,}3\,(a-b)}{\frac{592}{828{,}8}}$$

Nachdem RUBNER durch sein berühmtes Isodynamiegesetz bewiesen hatte daß die Nährstoffe sich gegenseitig gemäß ihrem Calorienwert vertreten läßt sich ohne weiteres bei normaler Ernährung aus den errechneten Mengen für Eiweiß Kohlenhydrate und Fette die Calorienproduktion unter Zuhilfenahme der RUBNERschen Standardzahlen für den Nutzwert der Nährstoffe bestimmen Der tiefere Grund für die Richtigkeit des Isodynamiegesetzes ist, daß über H_2 alle Nahrungsstoffe reversibel ineinander übergehen können und zwar ohne weiteren Verschleiß Die heute allgemeinen verwendeten RUBNERschen Zahlen sind

1 g Eiweiß enthält 4 1 Cal
1 g Kohlenhydrate 4 1 Cal
1 g Fett 9 3 Cal

Es läßt sich aber auch die Calorienproduktion direkt aus dem Sauerstoffverbrauch und RQ berechnen Je nach der Höhe von RQ ist wie aus der Tabelle 1 S 9 hervorgeht das sogenannte calorische Äquivalent des Sauerstoffes verschieden Es schwankt für den Nichteiweiß RQ in den relativ engen Grenzen zwischen 4 686—5 047 Cal Aus detaillierten Tabellen und Diagrammen von ZUNTZ LOEWY LUSK DU BOIS und anderen läßt sich für jeden Wert von RQ nicht nur die prozentuale Beteiligung von Kohlenhydraten und Fetten sondern auch das calorische Äquivalent von 1 l O entnehmen Die Werte 4 686—5 047 liegen so nahe beieinander daß man für praktische Zwecke z B Ausrechnungen von Kostverordnungen keinen nennenswerten Fehler begeht wenn man für die Berechnung des Grundumsatzes als calorischen Durchschnittswert für 1 l in der Atmung aufgenommenen O_2 4 8 Cal in Rechnung setzt Für klinische Zwecke vor allem vergleichende und diagnostische Untersuchungen läßt sich die Berechnung noch weiter vereinfachen indem man auf die Bestimmung des Stickstoffs im Harne verzichtet da unter normalen Ernährungsbedingungen die Beteiligung des Eiweißes am Gesamtumsatz im Durchschnitt mit 15% ziemlich konstant ist Vor allem gilt das für die praktisch wichtigen Grundumsatzbestimmungen Bei dieser vereinfachten Berechnungsart welche die gehäuften Untersuchungen in der ärztlichen Praxis oft nötig macht muß ein gewisser Fehler der aber kaum über 5—8% hinausgehen dürfte in Kauf genommen werden

Die angegebenen Standardzahlen von RUBNER die streng genommen auch nur für eine normale Ernährung und nicht für den Hunger gelten sind etwas niedriger als die bei vollständiger Verbrennung in der BERTHOLLETschen Bombe bei 20 bis 30 Atmosphären O gewonnenen Werte der physikalischen Verbrennungswärme wie folgende Zusammenstellung zeigt

1 g	Physikalische Verbrennungswärme Cal	Nährwert nach RUBNER Cal
Eiweiß	5 5 —5 6	4 1
Kohlenhydrate	3 95—4 2	4 1
Fett	9 2 —9 7	9 3

Am größten ist der Unterschied beim Eiweiß Das hängt in der Hauptsache damit zusammen daß Eiweiß im Körper nicht zu N oder Salpeter wie in der Bombe verbrennt sondern der Hauptsache nach als Harnstoff im Urin den

Körper verläßt. Dazu kommen die Verluste im Kot. Es besteht also eine Differenz von 1,5 Cal., die auffallend groß erscheint und noch nicht restlos geklärt ist. Die klassischen calorimetrischen Versuche von RUBNER sind aber so exakt und haben aller Kritik gegenüber (von Seiten HOFFMANNs, PFLÜGERs u. a., zit. bei RUBNER) so standgehalten, daß sie heute Allgemeingültigkeit in der ganzen Welt besitzen. Die Unterschiede zwischen Nutzwerten für physikalische Verbrennungswärme für Kohlenhydrate und Fette sind mit 0,1—0,2 Cal. äußerst gering und lediglich durch die kleinen Verluste im Kot bedingt.

Komplizierter liegen die Dinge, wenn die RQ-Werte außerhalb der normalen Grenzen von 1,0—0,7 nach oben oder unten hinausgehen. Ersteres ist der Fall bei der Fettbildung aus Zucker, z. B. aus 3 ($C_6H_{12}O_6$) 1 Molekül Stearinsäure ($C_{18}H_{36}O_2$), wobei größere O_2-Mengen (im genannten Beispiele 8 O) frei werden, so daß die Werte für RQ erheblich die Einheit übersteigen bis 1,5 (vgl. LUSK). Die von BLEIBTREU angegebene und meist akzeptierte Gleichung (vgl. MAGNUS-LEVY und LUSK) ist folgende:

$$270{,}06\ \text{g Glucose} = 100\ \text{g Fett} + 115{,}4\ \text{g}\ CO_2 + 54{,}6\ \text{g}\ H_2O$$
$$1014\ \text{Cal.} = 950\ \text{Cal.} \qquad 58{,}78\ \text{l}\ CO_2$$

Bei dieser exothermischen Reaktion tritt ein Verlust von nicht weiter nutzbarer Wärme von 6,4% ein. Das calorische Äquivalent von 1 CO_2 über den RQ von 1,0 beträgt 1,09 Cal. Bei Zugrundelegung dieser Zahl decken sich nach LUSKs Untersuchungen direkte und indirekte Calorimetrie vollständig. Bei Werten unterhalb von 0,70, die sehr selten, meist durch eine Acidose bedingt sind, liegen die Dinge so kompliziert, daß auf sie hier nicht näher eingegangen werden kann (Berechnungsarten bei LUSK, GRAFE u. a.).

Das RUBNERsche Isodynamiegesetz gilt nicht unbegrenzt. Es erfährt unter besonderen Umständen eine gewisse Einschränkung. So fanden KROGH u. LINDHARD, daß intensive Muskelarbeit bei Fettnahrung um 11% unökonomischer geleistet wird als bei einem calorisch gleichwertigen Kohlenhydratersatz. Für diesen Sonderfall vertreten sich also Kohlenhydrate und Fette nicht entsprechend ihrem Caloriengehalt. KROGH u. LINDHARD führten das auf den Wärmeverlust bei der Umwandlung von Fetten in Kohlenhydrate im arbeitenden Muskel zurück.

Direkte und indirekte Calometrie mußten also in diesem Falle auseinander gehen. Dem widersprechen aber die Arbeitsversuche von ATWATER, BENEDICT und LUSK, allerdings waren sie nicht unter den gleichen Bedingungen (starker Fettzufuhr) wie bei den dänischen Autoren angestellt.

Nicht nur theoretisch, sondern auch für klinische Fragestellungen interessiert die Frage, wie die *einzelnen Organe* sich am Gesamtsauerstoff *beteiligen*. Sie ist zuerst von SPALLANZANI aufgeworfen worden. Die folgenden Tabellen 2 u. 3 der Zusammenstellung von LOEWY geben dafür gewisse, aber nur mit großer Vorsicht zu bewertende Anhaltspunkte, die für Herz, Gehirn und Nieren durch neuere Messungen ergänzt sind.

Die älteren Untersuchungen sind fast überall unter sehr unphysiologischen Bedingungen meist an isolierten Organen vorgenommen und daher nur der Größenordnung nach verwertbar. Die neueren sind am Herzlungenpräparat und mit der REINschen Stromuhr oder ähnlicher Apparatur durchgeführt. Unverhältnismäßig stark in bezug auf ihre gewichtsmäßige Beteiligung ist der Umsatz von Herz, Niere, Leber und Pankreas. Gleiches gilt für das Gehirn (Lit. bei E. GRAFE). Im allgemeinen ist der Sauerstoffverbrauch etwa 6—7mal größer, als der gewichtsmäßigen Beteiligung der einzelnen Organe am Gesamtkörpergewicht entspricht. Nur bei der Muskulatur sind die Werte erheblich niedriger, so daß hierdurch ein gewisser

Tabelle 2 *Ruheumsat der Organe*

Organe	O Verbrauch pro kg und Minute cm	Prozentuale Beteiligung am Körper gewicht	Prozentuale Beteiligung am Stoff umsatz	Autor	Methode
1 Herz	3[illegible]	0 9	4 4	Barcroft Dixon Rohde	direkte
			4 0	Loewy u Schrotter	indirekte
	56	0 9	6—9	u Plesch	direkte
				Rein	
	32—42	0 9	6—9	Gollwitzer Meier	
	4[illegible]	0 9	6 5—7	Gremels	
2 Magen Darm	18	3 72	7 4	Brodie u Mitarb	
3 Niere	8[illegible]	0 7	7 1	Barcroft u Brodie	
		0 7	10 0	Barcroft u Straub	
4 Leber	27	3 5	12 4	Verzár	indirekte
	1[illegible]—20	—	—	Masino	direkte
5 Speicheldruse	2[illegible]	0 2	0 6[illegible]	Barcroft u Mitarb	
6 Pankreas	40	0 2[illegible]	—	Barcroft u Starling	
7 Muskulatur	4	34 0	24 1	Chauveau u Kaufmann	
8 Baucheingeweide außer Nieren	—	—	[illegible]4 6	Tangl	indirekte
9 *Gehirn*	28	*ca* 2	12	*Noell u Schneider*	*direkte*

Tabelle 3 *Umsat der tatigen Organe*

Organe	O Verbrauch pro kg und Minute *cm*	Prozentuale Beteiligung des Organs am Körper gewicht	Prozentuale Beteiligung des Organs am Ruhe umsatz	Methode
1 Herz	3 0	0 9	30 6	indirekte
2 Magen Darm	36	3 72	13 9	direkte
3 Niere	340	0 7	21 0	
4 Leber	50	3 [illegible]	22 5	indirekte
5 Speicheldruse	7[illegible]	0 2	1 7	direkte
6 Pankreas	160	0 25	5 1	
7 Muskulatur	32	43 1	70 1	indirekte
8 Baucheingeweide außer Nieren	—	—	41 5	

Ausgleich geschaffen wird Neue Untersuchungen von H Pein machen es sehr wahrscheinlich daß entsprechend einer alten 1897 schon geaußerten aber von den Autoren selbst wieder zuruckgezogenen Annahme von Bohr u Henriques 15—20% des Gesamtsauerstoffverbrauchs sich in den Lungen abspielt und zwar in Abhangigkeit von der Leber

2 Der Grundumsatz (Basalstoffwechsel) und seine Bestimmung

Die Warmeproduktion des Menschen ist je nachdem unter welchen Bedingungen sie untersucht wird außerordentlich verschieden weil eine Fulle von Faktoren auf sie einwirken Diese lassen sich jedoch meist gut trennen Fur die Beurteilung wird dafur am besten vom Minimalstoffwechsel ausgegangen d h der Intensitat der Oxydationen die beim gesunden normal ernahrten Organismus auf keine physiologische Weise weiter erniedrigt werden kann Er liegt beim Menschen wie vor allem Rubner (Z) gezeigt hat bei etwa 30 C Außentemperatur Bei hoheren Temperaturen kommt es zu einer Warmestauung bei erheblich niederen zu Warmeverlusten die zur Konstanthaltung der Korpertemperatur von 37 C mit einer Steigerung der Verbrennungen kompensiert werden mussen

Fur Stoffwechselversuche beim Menschen die praktische Fragen der Diagnose und Ernahrungsweisen und daruber hinaus fur viele wissenschaftlichen Untersuchungen genugt es aber wenn der Gesamtstoffwechsel bei gewohnlicher Zimmertemperatur von 18—20 C der Behaglichkeitsgrenze innerhalb deren die Menschen weder frieren noch die Umgebungswarme unangenehm empfinden untersucht wird Infolge des gunstigen Verhaltnisses zwischen Warmebildung und Warmeverlust der durch die Kleidung noch erheblich eingeschrankt wird (physikalische Warmeregulation) kommt es beim Menschen bei diesen Temperaturen noch nicht zu einer deutlichen Steigerung des Umsatzes zur Deckung des Warmeverlustes

Fur die Bestimmung dieses relativen Minimalumsatzes ist es aber unerlaßliche Forderung daß alle Faktoren ausgeschaltet werden die oxydationssteigernd wirken vor allem Muskelbewegungen und Nahrungsaufnahme (12stundige Nuchternheit) Der unter diesen Voraussetzungen bestimmte Gaswechsel ist der sogenannte Grundumsatz (Basalstoffwechsel) (MAGNUS LEVY) Auch durch Narkose laßt er sich nicht weiter erniedrigen (BRENDEL KOPFHAMANN u THAUER (1954) Die Atemarbeit ist am Grundumsatz nach neuesten Untersuchungen von J SEUSING (unter REINWEIN) mit 10 7—22 4% beteiligt Die Kenntnis des G U (Grundumsatz) hatte fruher fast nur wissenschaftliches Interesse und diente im wesentlichen zur Ableitung allgemeiner Normen fur die Nahrstoffbemessung In den letzten Jahrzehnten ist das aber prinzipiell anders geworden Die Bestimmung des Grundumsatzes ist heute zu einer weit verbreiteten fur viele klinische Fragestellungen absolut notwendigen Untersuchungsmethode geworden die heute in keiner gut eingerichteten Krankenanstalt fehlen darf

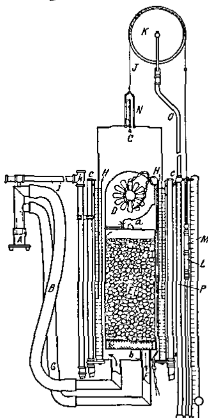


Abb 2 S t m d BENEDICTsche Spiromet esp ti n pp at Ein kl sche Apparat zur Bestimm g des S rst ffverbr ches A Mu d stück B Schl h d die usg tm te L ft zum Spirom ter le t t D Haa tro k pp rat E N tron k lkb h lt r F u d G rechtwinklig R hr und S hl uc1 B f de g d Luft trom m M dstü k H H Behalt b d di Glocke C t cht J d K Schnur und R d U terstützung d r Gl k C L G g g wi ht M Z g am G gen gew ht N Therm m t O u d P Gest ll für das Rad K a G mmidi htung b G mm d cht g Gest ll des Spi m t rs j k Te l d Gestelles für M d tü k und S hl ch (A s H db h d biol A b it m thoden o ABDERHALDEN Abt 4 19 6)

Sie ist fast zu einer Modesache geworden deren diagnostische und prognostische Bedeutung manchmal uberschatzt wird

Die Methoden sind zwar außerordentlich vereinfacht erfordern aber zur Erlangung exakter und brauchbarer Ergebnisse ein ungewohnliches Maß von Sorgfalt und Zuverlassigkeit von seiten der Kranken und Arzte

Die klassischen Methoden der Respirationstechnik der Stoffwechselphysiologie des vorigen Jahrhunderts (von REGNAULT REISET PETTENKOFER VOIT RUBNER u ZUNTZ GEPPERT u a) sowie die komplizierten Calorimetermethoden (von RUBNER ATWATER BENEDICT LUSK DU BOIS NOYONS u a) kamen naturlich

nete Warmeproduktion entspricht dem Warmeverlust des Korpers Nach BENE DICT und CARPENTER verteilt er sich in folgender Weise

Warmestrahlung und leitung	77 3%
Wasserdampfabgabe durch Lungen	9 8%
Haut	12 2%
Warme von Urin und Stuhl	0 7%

wobei 1 g verdunstetes Wasser nach RUBNER 0 6 Cal entspricht

Welches sind nun die maßgebenden Faktoren fur die Warmeproduktion und wie kommt man zur Gewinnung der Normalwerte fur den Grundumsatz? Die ein fachste Bezugseinheit ware das Gewicht aber es zeigte sich sehr bald daß auf diese Weise keine brauchbaren Werte zu bekommen sind weil Korperlange Alter Geschlecht und Ernahrungszustand auch eine wichtige Rolle spielen Da maß gebend fur den Warmeverlust und damit auch fur die Warmebildung nach RUBNERS grundlegenden Arbeiten die Korperoberflache ist so hat man diese als Maß fur den Grundumsatz genommen Zunachst wurde zur Berechnung der Oberflache die *MEEHsche Formel* $0 = K\sqrt{Gew}$ *wobei K fur den Menschen 12 3 ist genommen* aber auch hier ist allein das Korpergewicht der entscheidende Faktor Die viel genauere Formel von DU BOIS $0 = \sqrt{Gew} \times \sqrt{Lange} \times 167\ 2$ berucksichtigt auch die Korperlange (Angabe anderer Formeln und ihre Diskus sion bei DU BOIS)

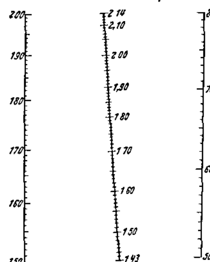


Abb 5 Nomogramm von REIN

Das folgende von REIN angegebene Nomo gramm (Abb 5) ermittelt in bequemster Weise durch Verbindung von 2 Punkten und ent sprechende Ablesung an dem Schnittpunkt mit der dazwischen stehenden Leiter die Feststel lung der vorliegenden Oberflache fur die betreffende Untersuchungsperson Der Grund umsatz fur den erwachsenen Menschen pro 1 m² in 24 Std betragt im Mittel 800—900 Cal

Zur ungefahren Orientierung des Einflusses vom Alter dient folgende kleine Übersichts tabelle (Tab 4)

Aus ihr geht hervor daß die Warmepro duktion mit dem Alter abnimmt und beim weiblichen Geschlecht um etwa 5—8% niedriger ist als beim Manne

Unter Berucksichtigung auch des genauere Normalzahlen fur die stund

Tabelle 4 (von REIN)

Alter Jahre	Mann Cal	Frau Cal
14		103
18		9.
30		88
50		8?
60		81

Geschlechts g
produktion
4 und
n Einfluß
ht auf de
kte a
en zur
at Boi
idende
esetz
i P
v

Bois folgende
berflache an
gen welch
r und Ge
satz haben
omplizierte
r

und BENED
auf Grund
sionen bei

chiedene
n Unte
ICT L

Einwande sind auch zweifellos berechtigt andererseits aber hat es sich praktisch gezeigt daß von allen Einheiten auf die die Warmebildung des normal ernahrten Warmbluters bei Ruhe und Nuchternheit bezogen werden kann diejenige auf die Korperoberflache noch die am besten ubereinstimmenden Resultate ergibt Trotzdem wird diese Berechnungsart heute fur klinische Frage stellungen kaum noch verwendet nachdem es HARRIS und BENEDICT auf Grund außerst muhevoller Messungen und Berechnungen an 136 gesunden Mannern und 103 Frauen gelungen ist folgende empirische Formeln fur die normale Warme bildung bei erwachsenen Mannern

Tabelle 5 Stundliche Warmeproduktion Cal pro 1 m² Oberflache nach DU BOIS

Alt in J hr n	M r	F u n
14—16	46 0	43 0
16—18	43 0	40 0
18— 0	41 0	38 0
20—30	39 5	37 0
30—40	39	36 0
40—50	38 0	36 0
50—60	37 5	3 0
60—70	36 0	34 0
70—80	35	33 0

$$W = + 66\,473 + 13\,751\,w + 5\,003\,s - 6\,755\,a$$

und

$$W = + 655\,096 + 9\,563\,w + 1\,850\,s - 4\,676\,a$$

fur Frauen aufzustellen in denen w das Korpergewicht in Kilogramm s die Korperlange in Zentimeter a das Alter in Jahren bedeutet Auf Grund dieser Formeln hat er außerordentlich ubersichtliche Tabellen fur den Grundumsatz bei Erwachsenen im Alter von 21—70 Jahren mit Gewichten von 25—124 kg und Korperlangen von 151—200 cm angegeben

(Abdruck und Berechnung befinden sich im Anhang des Buches)

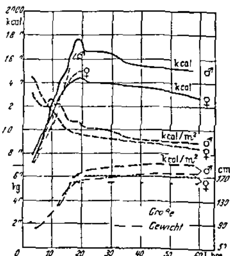


Abb 6 Alt g gd G lumsat s(g zog n ber t h r e) d G d m t k l m h DU BOI (g t i h lt i d Mitte) wi von G wi ht (t i hp kt i t) und G B (i kt t) Korpergröß i G w ht i i die Mittel w t n i KRAFT LEHMANN d BK K KL D Oberfl h w 3 ul DU Bo s b l t Fü d J g di t en bis 0 J t i i d (l m t ll KEST ER und KNIPPI 0 g gen di ach TALBOT dü g zei h t Obe h n 0 J t d d W t H RRIS n l BK E DICT i t Das V m m m 0 J hre sch t s h l l 00 EBY l ERKSO DUX ni ht z bestätig

Durch Addition von 2 Zahlen kann innerhalb die er weiten Breite die normale Calorienproduktion fur jeden erwachsenen Menschen sofort berechnet werden Wegen ihrer Einfachheit und Exaktheit wird diese Bestimmungsart heute in Kliniken und Laboratorien fast ausschließlich angewandt Mit Hilfe von geeigneten Rechenschiebern lassen sich Ablesungen und Berechnung in wenigen Minuten ausfuhren Besonders empfehlenswert ist fur diese Zwecke der Rechenschieber von F STENGEL

Das Problem der Normalzahlen scheint damit endgultig gelost zum mindesten fur die praktischen Bedurfnisse der Klinik

Fur Sauglinge und Kleinkinder die in den genannten Tabellen nicht mit berucksichtigt sind seien noch folgende Zusammenstellungen angefugt (Tab 6 u 7)

Leider streuen die Zahlen sehr erheblich was mit der Schwierigkeit exakte Untersuchungsbedingungen einzuhalten zusammenhangt Auch ist das bisher vorliegende Zahlenmaterial so klein daß der physiologische Grundumsatz bei

Säuglingen und Kindern bisher nur sehr approximativ bekannt ist (vgl. Tab. 6). (Weitere Literatur mit Tabellen auch für Erwachsene bei GROSSER und HELMREICH und KRAUT, LEHMANN, BRAMSEL sowie LANG, RANKE.)

Zur Beurteilung pathologischer Verhältnisse ist von entscheidender Bedeutung die Frage, ob der normale Grundumsatz tatsächlich eine konstante Größe ist.

Tabelle 6. *Mindestumsatz von Säuglingen (nach* BENEDICT u. TALBOT*)*

Alter	Geschlecht	Körpergewicht	Länge	Wärmebildung		
				pro Tag	pro kg und Tag	pro m² Oberfläche (LISSAUER)
		kg	cm	Cal	Cal	Cal
17 Tage	männl.	3 99	—	196	40	959
4 Monate	weibl.	5 99	64	331	55	9[illegible]3
3	männl.	6 02	63?	305	51	888
3		7 07	62	311	44	8[illegible]8
7		7 11	64	429	62	1147
5[1]		9 33	75?	4[illegible]0	45	96[illegible]
10		9 37	74	4[illegible]9	51	1046

Diese Frage kann, gleiche innere und äußere Versuchsbedingungen vorausgesetzt, heute bejaht werden. Jahrzehntelange Prüfungen und Selbstversuche von ZUNTZ und seinen Schülern GESSLER, DU BOIS und BENEDICT ergaben nur Schwankungen um + 6—7°$_0$ um den Mittelwert, auch die jahreszeitlichen Schwankungen betragen nach GESSLER nur wenige Prozente (Erhöhungen über den Mittelwert im

Tabelle 7. *Grundumsatz bei Kleinkindern (nach* MAGNUS-LEVY u. FALK*)*

Alter	Gewicht	Länge	Körperoberfläche	Grundumsatz		
				pro 24 Std	pro kg und 24 Std	pro m² und 1 Std
Jahre	kg	cm	qm	Cal	Cal	Cal
Knaben						
2[1]	11 5	—	—	982	68	—
6	14 5	110	—	926	63 9	—
6	18 4	110	—	970	52 7	—
7	19 2	112	—	1067	55 6	—
7	20 8	110	0 79	1153	55 4	60 8
9	21 8	115	0 83	1036	47 5	52 0
10	30 6	131	1 05	1338	43 7	53 1
11	26 5	129	0 98	1151	43 4	48 9
14	36 1	142	1 20	1310	36 3	45 5
14	36 8	142	1 21	1285	34 9	44 3
14	43 0	149	1 34	1525	35 5	47 4
Mädchen						
6[1]	18 2	—	—	936	51 4	—
7	15 3	107	—	866	56 6	—
11	35	141	1 17	1313	37 5	46 8
11	42	149	1 32	1459	34 7	46 0
12	24	120	0 94	962	40 1	42 6
12	25 2	128	0 95	938	37 2	41 1
12	40 2	145	1 27	1362	33 9	44 7
13	31 0	138	1 10	1217	39 3	46 1
14	35 5	143	1 19	1299	36 6	45 5

Winter, Verminderungen im Sommer). Größer sind die Abweichungen, wenn man verschiedene gesunde Menschen miteinander vergleicht. Es können dabei Abweichungen von + 23 bis — 17% vorkommen (BERNHARDT, WINKLER, BICKENBACH). Vegetativ Stigmatisierte und vor allem Vagotoniker zeigen oft abnorm

niedrige Werte und starke Schwankungen auch beim gleichen Menschen (Misupo u. Mitarb., sowie Wetzler u. Mitarb.). Wetzler u. Mitarb. fanden Abweichungen von +16 bis −9%. Allerdings wurden nicht immer strenge Grundsatzbedingungen innegehalten.

Ob die neuen Angaben von C. Curie, daß sogar physiologische Abweichungen vom Durchschnittswert bis ± 30% vorkommen können, richtig sind, möchte ich sehr bezweifeln. Von sicher pathologischen Abweichungen kann nach dem Gesagten erst dann gesprochen werden, wenn die einwandfrei gefundenen Werte von den Normalzahlen um mindestens ± 15% abweichen.

Bei Werten von ± 10—15% sind Parallelbestimmungen nötig. Abweichungen kommen bei Krankheiten in beiderlei Richtungen vor. Am größten und diagnostisch wichtigsten sind sie bei der Schilddrüse. Der nicht therapeutisch beeinflußte Hyperthyreoidismus geht fast immer, der ausgesprochene M. Basedow stets mit einer Steigerung einher, deren Ausmaß meist der Stärke der klinischen Erscheinungen entspricht. Auf der anderen Seite führen Unterfunktionszustände (Myxödem, Cachexia strumipriva) stets zu einer oft erheblichen Senkung. Dem Ergebnis der Grundumsatzuntersuchungen bei dieser Krankheit und einem Verdacht auf sie kommt seit Magnus-Levy diagnostisch und oft auch therapeutisch und prognostisch meist entscheidende Bedeutung zu. Abweichungen finden sich auch bei anderen innersekretorischen Erkrankungen, bei der Hypophyse in beiden Richtungen (Steigerungen bei M. Cushing, Senkungen beim M. Simmonds), bei M. Addison, endokrinen Formen der Fettsucht und stuporösen Zuständen Senkungen. Weitere Steigerungen sieht man bei Blutkrankheiten, besonders der Leukämie, im Fieber und manchmal auch bei afebrilen Infekten, bei Carcinomen, bei Hypertonien, bei Lungen- und Herzkrankheiten mit Dyspnoe und Insuffizienz (Literatur über die pathologischen Werte des Grundumsatzes bei Krankheiten bei Du Bois). Von der Abhängigkeit des Grundumsatzes vom Ernährungszustand wird später die Rede sein.

Zum Schluß interessieren noch 2 Fragen. Erstens gibt es eine Regulation des Grundumsatzes und zweitens gibt es medikamentöse Mittel, auf ihn einzuwirken?

Untersucht man protoplasmareiches tierisches Gewebe gleichgültig welcher Herkunft bei maximaler Sauerstoffversorgung mit der Methode feinster Schnitte nach Warburg, so findet man die erstaunliche Tatsache, daß die Atmung ganz unabhängig von Tierart und Organ durch die ganze Tierreihe bei gleicher Temperatur eine auffallende Konstanz aufweist (Grafe und Terroine mit ihren Mitarb.). Sie beträgt bei 38—40° C im Durchschnitt 0,15 cm³ O_2 pro 1 g Trockengewicht in *1 min* oder etwa *0,03 cm³* pro *1 g Gewebeiweiß*. Innerhalb der für das Leben in Betracht kommenden Temperaturen gilt für die Intensität der Oxydationen das van 't Hoffsche Gesetz für chemische Reaktionsgeschwindigkeiten (Verdoppelung bei Steigerung der Temperatur um 10° C). Das isolierte maximal mit Sauerstoff versorgte tierische Gewebe ist mithin in seiner Atmung *von einer* überraschenden Uniformität und gleichzeitig ein Spielball seiner Umgebungstemperatur. Vergleicht man damit die Stoffwechselgröße derselben Organe im Verbande des lebenden Organismus bei gleicher Temperatur, so betragen die Differenzen manchmal Tausende von Prozenten. Während z. B. bei der Maus der O_2-Verbrauch des überlebenden maximal mit O_2 versorgten Gewebes ungefähr dem des lebendigen Tieres entspricht, ist er z. B. beim Ochsen ungefähr 20fach größer. Bei den großen Unterschieden der Tierarten und der Organe (vgl. z. B. die Tab. 2) im Leben muß es mithin Vorrichtungen getroffen sein, welche den Sauerstoffverbrauch der lebenden Zellen in der für das einzelne Tier und das einzelne Organ charakteristischen Weise regulieren, d. h. mit zunehmender Größe der Tiere drosseln. Diese Steuerung wird von dem Zentralnervensystem

und den Inkretdrüsen besorgt. Die nervöse Regulation ist dabei die weitaus dominierende und einschneidendere. Wahrscheinlich erfolgt die jeweilige Anpassung des Stoffwechsels an den Bedarf *auf dem Wege über das Gefäßnervensystem*, das die Capillaren erweitert und damit die Durchblutung und O_2-Versorgung reguliert. Nur selten besteht im Leben eine maximale Durchblutung und Sauerstoffversorgung. Gegeben ist sie beim intensivst arbeitenden Muskel.

Diese feine außerordentlich komplizierte dem jeweiligen Bedarfe angepaßte Capillarweiteeinstellung (KROGH) kann nur von einer zentralen Stelle gesteuert werden. Wo liegt diese? *Es ist hier nicht der Ort, auf die Diskussionen über die Zentrenlehre* (vgl. die Referate von GOLDSTEIN und von WEIZSÄCKER 1931) einzugehen, sondern es sollen nur mit Sicherheit festgestellte Tatsachen angegeben werden. Durch Setzung engst umschriebener feiner Nekrosen im Zwischenhirn bei Hunden konnten GRÜNTHAL, MULHOLLAND u. STRIECK in meiner früheren Klinik sowohl sehr erhebliche Stoffwechselsenkungen (bis —36% zum Teil mit folgender Fettsucht), wie Steigerungen des Grundumsatzes bei konstant bleibender Temperatur herbeiführen. Daß beim Menschen die Dinge ähnlich liegen, dafür sprechen Verletzungen an gleicher Stelle, Beobachtungen bei Encephalographie und Tumoren. (Neuere Beobachtungen und Literatur bei R. FROWEIN u. G. HARRER.) Natürlich waren die Verletzungen beim Menschen nie so umschrieben wie im Tierexperiment. Ob ähnliche Effekte sich noch von anderen Gehirnstellen auslösen lassen, ist noch nicht näher untersucht. Jedenfalls ist der Beweis erbracht, daß im Zwischenhirn ein Zentrum oder ein Ort zusammengefaßter Innervationen für den Gesamtstoffwechsel besteht, der wahrscheinlich seine Impulse über das Vasomotorenzentrum an die Peripherie schickt.

Dieses Zentrum läßt sich durch zentral angreifende Narkotica im Sinne einer meist allerdings geringfügigen Herabsetzung der Oxydationen medikamentös beeinflussen. Senkungen eines erhöhten Stoffwechsels bei M. Basedow lassen sich durch Jod und Thiouracile erreichen. Sie greifen aber nicht zentral, sondern an der Schilddrüse an. Ähnlich wirkt auch Röntgenbestrahlung der Schilddrüse. Man kann auf diese Weise auch einen normalen Grundumsatz erniedrigen, doch droht dann *immer die Gefahr eines Myxodems. Ein harmloses Mittel der Grundumsatz*-herabsetzung existiert bisher leider noch nicht.

Steigerungen des Grundumsatzes lassen sich durch Inkrete besonders der Schilddrüse und *Hypophyse* und Nebenniere herbeiführen. Auch sie greifen wohl in erster Linie peripher an. Sehr stark stoffwechselsteigernd, meist mit Fieber verbunden, wirken gewisse Nitrokörper wie *O. Dinitrophenol* und *Dinitronaphtol*. Man hat damit Fieber bis 45° C und Stoffwechselsteigerungen bis auf das 7fache erzeugt. Sie wurden zeitweise im Auslande, besonders in Amerika, in vorsichtiger Dosierung zur Fettsuchtbehandlung herangezogen, doch ist man im allgemeinen bei der Giftigkeit dieser Substanzen davon abgekommen. Der Angriffspunkt ist wahrscheinlich sowohl peripher wie zentral nervös.

3. Die physiologischen Beeinflussungen des Gesamtstoffwechsels.

Der in der geschilderten Weise feststellbare Grundumsatz ist nicht etwa der Calorienbedarf des Menschen im landläufigen Sinne, sondern nur eine unter gewissermaßen unphysiologischen Verhältnissen bestimmter Grundwert zur Beurteilung pathologischer Verhältnisse. Nur für einen kleinen Teil der 24 Std. eines Tages, in den letzten Stunden des noch tiefen Nachtschlafes, treffen die Untersuchungsbedingungen: völlige Bewegungslosigkeit und Nüchternheit zu. Außerhalb desselben ist unser Organismus mehr oder weniger stark in Bewegung und steht

außerdem unter dem Einfluß mehrmaliger Nahrungsaufnahmen. Auch klimatische Einflüsse machen sich geltend. Zur Berechnung des tatsächlichen Calorienbedarfs sind die 3 Hauptfaktoren: Klima, Nahrung und Muskeltätigkeit so weit wie möglich zu berücksichtigen.

a) Klimatische Einflüsse

Unter Klima seien hier alle Faktoren der den Menschen umgebenden Luft: Temperatur, Feuchtigkeitsgehalt, Barometerdruck, Wind, Sonnenbestrahlung usw. zusammengefaßt.

Der weitaus wichtigste Faktor ist die Außentemperatur. Die verschiedene Wirkung variierter Umgebungstemperaturen auf den poikilothermen und homoiothermen Organismus haben schon LAVOISIER und CRAWFORD (Lit. bei LEFEVRE) festgestellt. Die gesetzmäßigen Beziehungen für den Regulationsmechanismus, der die Konstanz der Körpertemperatur beim Warmblüter ermöglicht, wurde zuerst von PFLÜGER und seiner Schule aufgedeckt, aber erst die umfassenden Untersuchungen von RUBNER lehrten uns Wesen und Auswirkung der Wärmeregulation erkennen. Er unterschied 2 Formen: die physikalische Wärmeregulation, die die Wärmeabgabe betrifft, und die chemische Form, die sich auf die Wärmebildung bezieht. Die Wärmeabgabe geschieht, wie schon oben erwähnt, durch Wärmeleitung, Strahlung und Konvektion sowie Wasserverdunstung. Mit steigender Temperatur und steigendem Feuchtigkeitsgehalt der Luft nimmt der Wärmeverlust durch die beiden ersten Faktoren ab und durch die Wasserverdunstung zu, was vor allem auch in der Schweißbildung zum Ausdruck kommt. Die physikalische Temperaturregulierung geschieht nach O'CONNOR reflektorisch vom Vasomotorenzentrum aus. Beim großen Warmblüter, vor allem beim bekleideten Menschen, genügt im allgemeinen im gewöhnlichen Leben die physikalische Wärmeregulierung zur Konstanthaltung von Temperatur und Stoffwechsel. Das gilt in der Regel auch für den kranken Menschen, wenn wir vom Fieber und generalisierten seltenen Hautleiden absehen. Wenn hier von Temperaturkonstanz gesprochen wird, so ist damit die tägliche Spielbreite von 1° C gemeint. Innerhalb dieser Spanne kann unter Umständen schon ein Abdecken des Körpers in der Ruhe genügen, um die Rektaltemperatur um 0,5° C zu erniedrigen. Gesunde und Kranke mit einem sehr labilen Temperaturzentrum über- oder unterschreiten manchmal die genannten Grenzen, im allgemeinen aber nicht in der Ruhe.

Wenn auch der erwachsene Mensch dank einer günstigen Verhältnisse von Körperoberfläche zu Körperinhalt im allgemeinen für die Konstanz von Stoffwechsel und Körpertemperatur mit der physikalischen Wärmeregulation auskommt, so gilt das schon nicht mehr für Säuglinge und Kleinkinder. Friert der Mensch, so kommt es reflektorisch meist zum Zittern, das durch Steigerung der Muskeltätigkeit die Oxydation in die Höhe treibt. Das ist aber keine echte chemische Wärmeregulation, da die Grundumsatzbedingungen nicht mehr eingehalten sind. Trotzdem kann aber heute an der Existenz einer echten chemischen Wärmeregulation wie bei kleinen Warmblütern nicht gezweifelt werden, wie früher schon v. BERGMANN (durch Steigerung der Wärmeabgabe infolge Hyperämisierung der Haut durch Senfbäder und Hochfrequenzbehandlung) und einwandfreier CESSIER festgestellt haben. Abdecken der unteren Extremitäten in einem Raume von 14—20° C für 10 min genügt, um auch ohne jedes Zittern den Stoffwechsel um 10—20% zu erhöhen. Diese Steigerungen betreffen nicht nur die Muskulatur (PFLÜGER), sondern auch den gesamten Organismus. Auch hier handelt es sich um reflektorische Vorgänge. Sensible Reize werden, wie vor allem Untersuchungen von KREHL und seinen Schülern ISENSCHMIDT, FLEUND u. GRAFF (Lit. bei

ISENSCHMIDT FREUND u GRAFE) zu einem Zentralorgan im Zwischenhirn (Tuber cinereum) geleitet und hier in autonome Impulse umgesetzt die zentralfugal die Verbrennungen im ganzen Korper erhohen Diese Bahnen verlaufen zu den unteren Halssegmenten Werden diese durchschnitten so werden die Tiere ebenso wie bei Durchtrennen des Tuber cinereum poikilotherm Werden die oberen Halssegmente durchtrennt so erlischt nur die physikalische Warmeregulation Diese von KREHL und seinen Schulern begrundete Theorie der Warmeregulation die fruher allgemein akzeptiert wurde ist in neuerer Zeit von THAUER u a (Lit bei THAUER) heftig angegriffen worden Im Kapitel Fieber wird auf diesen ganzen Fragenkomplex naher eingegangen werden

Daß diese am Tier erhobenen Befunde auch fur den Menschen gelten zeigen die traurigen Beobachtungen bei schweren Schußverletzungen von unterem Halsmark und oberem Brustmark wie ich selbst und andere sie im ersten Weltkriege in vorderen Lazaretten gemacht haben Sie waren ganz analog unseren Tierversuchen Die chemische Warmeregulation ist mit der Fieberfahigkeit verbunden denn Halsmarktiere verlieren auch diese wahrend sie bei oberer Brustmarkdurchschneidung erhalten bleibt Es scheint sich also um identische Nervenbahnen zu handeln

Bei der chemischen Warmeregulation spielen auch endokrine Organe insbesondere die Schilddruse eine *wichtige Rolle wie der M Basedow zeigt* Notwendig ist allerdings die Schilddruse fur die Warmeregulierung nicht (GRAFE u VON REDWITZ) Die Rolle der Hypophyse auf diesem Gebiete ist vorlaufig noch ungenugend bekannt Das gleiche gilt fur die Nebennieren

Der Einfluß des tropischen und arktischen Klimas auf die Warmeproduktion ist auffallenderweise sehr gering und zum Teil noch umstritten Nur LINDHARD fand große Unterschiede zwischen arktischem Sommer und Winter Im ubrigen zeigt von nicht ganz einwandfreien Untersuchungen abgesehen das recht große Zahlenmaterial besonders fur die Tropen *(Lit bei DU BOIS) nur Abweichungen von* $+15\%$ *gegenuber den BENEDICT HARRISchen Zahlen Genugende Untersuchungen an Einzelindividuen unter den verschiedensten klimatischen* Verhaltnissen liegen bisher m W noch nicht vor Es ist immer zu bedenken daß zwischen $+15\%$ und -15% eine Spannweite von 30% liegt

Wassergehalt der Luft und Luftstromung spielen fur den Umsatz keine sichere Rolle Luftdruckherabsetzung d h Verminderung der O Zufuhr im Hohenklima fuhrt zu einer meist maßigen Steigerung der Verbrennungen die mit der Hohe wachst Im einzelnen auf diese Dinge die fur die Aviatik eine große Rolle spielen kann hier nicht eingegangen werden da sie uber den Rahmen dieses Werkes hinausfuhren Die Verhaltnisse beim Fohn liegen sehr kompliziert (vgl daruber DE RUDDER u a)

b) Der Einfluß der Nahrungszufuhr

Gegenuber dem geringen oder fehlenden Einfluß der umgebenden Atmosphare handelt es sich bei der Nahrungszufuhr meist um große deutlich faßbare Ausschlage

Sie wirken im Sinne einer Steigerung und sind mit Sicherheit nur unter gelockerten Grundumsatzbedingungen *d h bei absoluter Muskelruhe und in kleinen Zeitabschnitten nach der Nahrungsaufnahme zu erkennen* In 24stundigen Versuchen treten sie manchmal nur undeutlich in die Erscheinung Fur die Klinik haben die Belastungsuntersuchungen mit genau dosierter Nahrungszufuhr manchmal ein gewisses diagnostisches und therapeutisches Interesse Die Verarbeitung der Nahrung im weitesten Sinne (Nahrungsaufnahme motorische und chemische Verdauung Resorption intermediare Umsatze vermehrte Kreislaufarbeit usw)

zwingen den Organismus zu vermehrter Arbeitsleistung Die Nahrung übt eine dynamische Wirkung aus (RUBNER) Diese ist am größten in den ersten 1—2 Std nach der Mahlzeit klingt dann allmählich mehr oder weniger rasch ab so daß nach 8—10 Std gewöhnlich die Nüchternwerte wieder erreicht sind Manchmal nach sehr großen Nahrungszufuhren werden sie sogar unterschritten

Dieser dynamische Effekt ist abhängig von der Art der Ernährung Er ist weitaus am größten beim Eiweiß („spezifisch dynamische Wirkung" RUBNER) Das Ausmaß schwankt auch beim normalen ausreichend ernährten Menschen recht beträchtlich nach den umfassenden Untersuchungen von BENEDICT u CARPENTER zwischen 8 —22% Steigerung in den ersten 5—6 Verdauungsstunden Als brauchbaren Mittelwert möchte ich für die ganze Verdauungsperiode die Zahl 20% ansehen oder ausgedrückt in Calorien gegenüber dem Brennwert der zugeführten Nahrung 15% d h um diesen Betrag vermindert sich der Nutzwert der Eiweißnahrung ganz abgesehen von den Resten in den nicht gasförmigen Ausscheidungen (Stuhl und Urin) Setzt man diese approximativ mit in Rechnung so läßt sich sagen daß der Nettowert der Eiweißnahrung ca 80% der Bruttozufuhr ausmacht Damit wird das Eiweiß als Kraftspender zum unökonomischen Nährstoff Aber gerade diese Eigenschaft empfiehlt ihn bei solchen Krankheiten bei denen wir diese Wirkung brauchen ganz besonders z B bei der Fettsucht

Die Ursachen dieser starken Stoffwechselwirkung sind auch heute noch nicht ganz geklärt obwohl eine außerordentlich große Anzahl von Untersuchungen dieser Frage gewidmet sind (Zus bei LUSK GRAFE BRODY u PROCTOR LANG u RANKE) Sicher ist nur das eine daß die Ursache der spezifisch dynamischen Wirkung die Aminosäuren sind die für sich isoliert gegeben in wechselndem Maße die Verbrennungen steigern (vgl LUSK) Die älteren Theorien von VOIT (*Plethora Theorie*) RUBNER (*Transpositions Theorie Zucker* und *Harnstoffbildung*) und ZUNTZ (*Verdauungsarbeit*) können wohl heute als zum großen Teile überholt gelten wenn auch in allen ein gewisser richtiger Kern steckt (Zus bei E GRAFE)

Die *Aminosäurenrei* theorie von LUSK (Zus) haftet zu sehr an der Oberfläche denn sie läßt die entscheidende Frage auf welche Weise die Aminosäuren toff wechselsteigernd wirken offen In Betracht kommen der Desaminierungsvorgang als solcher eine Reizwirkung der entstehenden oder sich umwandelnden NH_2 Gruppe oder die Verbrennung bzw Umwandlung des desaminierten Restes (Ketosäuren) Ich selbst sowie LUNDSGAARD TERROINE u a (Lit bei E GRAFE) nahm ursprünglich an daß die freiwerdende NH_2 Gruppe den Stoffwechselreiz entfaltet da die Stoffwechselsteigerung durch die Aminosäuren unabhängig vom Brennwert und N Gehalt pro 1 g N annähernd konstant ist und den gleichen Wert wie beim Fleische hat und weil Ammoniaksalze allein den Stoffwechsel erhöhen Umfassende Untersuchungen die OBERDISSE auf meine Veranlassung durchführte sprechen aber gegen eine Reizwirkung jedenfalls von Ammoniak da Ammoniaksalze weder bei der isolierten Leber noch bei der isolierten Niere im Herz Lungen Präparat den Sauerstoffverbrauch steigern Der Desaminierungsvorgang als solcher geht zwar nach OBERDISSE mit einem gewissen vermehrten O_2 Verbrauch im isolierten Organ einher aber er ist zu geringfügig um zahlenmäßig ins Gewicht zu fallen Wichtig ist für die Theorie der spezifisch dynamischen Wirkung die kürzlich mitgeteilte Feststellung von L LOEWEI (1934) daß bei Menschen mit schwerem Leberschaden eine spezifisch dynamische Wirkung nicht auftritt Er schließt daraus auf die entscheidende Bedeutung der Desaminierung der Aminosäuren für die Genese des dynamischen Vorgangs

Da bei der intravenösen Verabreichung von Aminosäuren die Ammoniakkurve im Blute annähernd parallel zum Ablauf der spezifisch-dynamischen Wirkung ansteigt und abfällt so spricht sehr viel dafür daß die N freien Substanzen die

Stoffwechselsteigerung hervorrufen wobei es offenbleibt ob dies durch direkte Verbrennung oder auf dem Umwege uber Zuckerneubildung an die schon RUBNER dachte geschieht Ist die Annahme von der entscheidenden Bedeutung des desaminierten Aminosaurenrestes fur die spezifisch dynamische Wirkung des Eiweißes richtig so mußten diese N freien Substanzen die Ketosauren den gleichen Reiz entfalten wie die entsprechenden Aminosauren Bei der durchstromten Niere wirkt tatsachlich die Brenztraubensaure ahnlich stoffwechselsteigernd wie die entsprechende Menge Alanin (OBERDISSE) bei parenteraler Zufuhr in Patten versuchen war die Wirkung sogar etwas großer Da parenterale Versuche immer etwas unphysiologisch sind so mußten sie durch orale erganzt werden aber leider lassen sich solche wegen der toxischen Wirkung der Ketosauren nicht durchfuhren Das Resultat der bisherigen Versuche ist immerhin der Nachweis daß die spezifisch dynamische Wirkung des Eiweißes der Hauptsache nach durch den desaminierten Aminosaurenrest bedingt ist wobei es offenbleiben muß wie weit die Ketosauren selbst als Reiz wirken oder ihr Ab und Umbau im Korper Immerhin bestehen noch manche Widerspruche zwischen den mit Sicherheit und von mehreren Autoren festgestellten Tatsachen die aufgeklart werden mussen so daß eine allseitig befriedigende Aufklarung dieses merkwurdigen Ernahrungsproblems noch nicht erfolgt ist Der Hauptsitz der vermehrten Verbrennungen ist die Leber aber sicher ist auch die Niere beteiligt (OBERDISSE) wahrend Muskulatur und Lungen anscheinend unbeeinflußt bleiben

Zur der primaren spezifisch dynamischen Wirkung des Eiweißes tritt bei sehr starker fortgesetzter Futterung mit diesem Nahrstoff nach RUBNER noch eine sekundare doch soll auf diese erst spater eingegangen werden

Die spezifisch dynamische Wirkung des Eiweißes ist beim gesunden und den meisten kranken Menschen ziemlich die gleiche Aber es gibt dabei Ausnahmen die von atiologischer und diagnostischer Bedeutung sind Sie betreffen einmal abnorme Ernahrungszustande wie Hunger und Fettsucht ferner inkretorische Storungen Bei den letzteren weichen die Befunde und Beurteilungen voneinander ab Wahrend in Deutschland meist angenommen wird daß die spezifisch dynamische Wirkung bei hypophysaren Insuffizienzen meist herabgesetzt ist wird das in Amerika geleugnet (vgl DU BOIS) Jedenfalls kann von einer Gesetzmaßigkeit hier nicht die Rede sein Auch bei Schilddrusenerkrankungen und im Fieber und afebrilem Infekt sind die Ergebnisse zu inkonstant um diagnostisch verwertet zu werden allerdings sind die Untersuchungen nur sehr sparlich Die Prufung als solche ist sehr einfach Nach Feststellung des Grundumsatzes werden 200 g Fleisch gegeben und dann werden stundlich wahrend 6—8 Std Sauerstoffverbrauch und eventuell auch Kohlensaurebildung verfolgt Die dynamischen Werte fur die beiden anderen Nahrstoffe sind bei mittleren Mengen von 100 bis 200 g nur sehr gering

Bei Zucker	4—6%
bei Polysacchariden	5—9%
bei Fett	2—4%

ihres Brennwertes nach RUBNER gegenuber 20% bei Eiweiß

Fett ist also der okonomischste Nahrstoff und daher vor allem fur die Mastbrauchbar

Fur die gewohnliche gemischte Kost kann im allgemeinen ein Nettowert des Caloriengehaltes von 90—92% angenommen werden Bei der fast eiweißfreien Ernahrung liegen die Zahlen wohl noch etwas hoher Die durch Nahrungszufuhr entstandene Mehrung der Warmebildung geht dem Korper im allgemeinen verloren Sie kann aber wie RUBNER gezeigt hat in den Dienst der chemischen Warmeregulation treten

c) Der Einfluß der Muskeltätigkeit

Sind die Stoffwechselsteigerungen aus klimatischen bzw. wärmeregulatorischen Gründen nur recht geringfügig und bei der Nahrungszufuhr auch nur von mittlerem Ausmaß, so können sie bei vermehrter Muskeltätigkeit außerordentlich hohe Beträge von Hunderten von Prozent erreichen.

Bei der Muskelkontraktion sind nach MAYERHOF, HILL u. a. (Lit. bei ATZLER) 2 Phasen in dem hier entscheidenden Kohlenhydratumsatz zu unterscheiden, eine anoxybiotische und eine oxybiotische. In der ersteren entsteht aus den Kohlenhydraten Milchsäure, in der zweiten wird ein Teil der Milchsäure unter O_2-Verbrauch zu CO_2 und H_2O verbrannt. Je intensiver die Muskeltätigkeit, desto größer der Sauerstoffverbrauch. Möglicherweise werden außer den Kohlenhydraten auch noch andere Stoffe bei diesem Vorgang oxydiert. Die alte von LIEBIG zuerst aufgestellte, dann von PFLÜGER sehr stark verfochtene These, daß das Eiweiß die Quelle der Muskelkraft ist, läßt sich heute nicht mehr aufrecht erhalten, wenn ich auch mit ZUNTZ der Ansicht bin, daß wahrscheinlich außer Kohlenhydraten auch Eiweiß zur Verbrennung kommt. Bei Fettverbrennung verschlechtert sich der Nutzeffekt der Arbeit um 10—15% (KROGH u. LINDHARD). Die geringe Muskeltätigkeit beim bequemen möglichst entspannten Sitzen erhöht schon den Grundumsatzwert um 5—10%. Beim Stehen sind es je nach Anspannung der Muskulatur schon 20—30%. Gehen auf ebener Erde verzehnfacht diese Zahlen und Erhöhungen von 600—900% finden sich beim Bergsteigen, vor allem ohne Training, während Übung calorienersparend wirkt.

Es ist verständlich, daß es außerordentlich schwer, ja geradezu unmöglich ist, genaue Angaben über die Stoffwechselerhöhungen im gewöhnlichen Leben ohne eigentliche Körperarbeit zu geben.

Für das Studium einer genau dosierten Arbeit empfehlen sich Ergometer, wie sie GÄRTNER, ZUNTZ, BENEDICT, KROGH u. a. (Lit. bei BENEDICT, EMMES und ATZLER) angaben. Da die Meterkilogramme von den entsprechenden Apparaten angezeigt werden oder sonst bekannt sind und die Steigerung der Verbrennungen durch den Respirations- oder Calorimeterversuch bestimmt wird, so ist nicht nur das Ausmaß der Oxydationssteigerung, sondern, da 1 Cal = 427 mkg entspricht, auch deren Nutzeffekt bekannt. Im Idealfalle würde er 100% betragen, d. h. der gesamte Aufwand über den Grundumsatz hinaus würde quantitativ in Arbeit umgesetzt. Leider ist das aber nicht der Fall. Der mechanische Nutzeffekt der Arbeit beim gesunden, geübten, nicht ermüdeten Menschen beträgt im Durchschnitt nur 20 bis 30%, wobei es nötig ist, nicht nur die Stoffwechselsteigerungen während der Arbeitsperiode, sondern auch deren mehr oder weniger rasches Abklingen auch in der anschließenden Ruheperiode mit zu berücksichtigen. Bringt man theoretisch in Abzug, daß nicht nur die Arbeitsmuskeln, sondern auch Herz und Atemorgane in vermehrter Tätigkeit sind, so errechnet sich eine Zahl von maximal 40% für die reine Muskelleistung. Beim nicht geübten, ermüdeten Gesunden und erst recht beim Kranken sinken die Werte erheblich ab. Diese zuerst von F. KRAUS festgestellte Tatsache veranlaßte ihn, die Ermüdung als ein Maß der Konstitution anzusehen.

Leider ist der Einfluß der Muskelarbeit bei Kranken bis heute noch relativ wenig untersucht (Lit. bei DU BOIS). Allerdings sind prinzipiell neue Gesichtspunkte dabei kaum zu erwarten.

Der nicht in Arbeit umgesetzte Mehrverbrauch, d. h. etwa 70—80% im günstigsten Falle, gehen dem Körper als nicht weiter nutzbare Wärme verloren. Ist sie sehr groß, so kann sie sogar zu einer Steigerung der Körpertemperatur führen.

Nach WACHOLDER steigern sich Grundumsatz und Arbeitsumsatz nicht additiv sondern es finden im G U durch Vasoconstriction in Leber Niere Darm und vielleicht noch anderen Stellen Einsparungen statt ATZLER gibt auf Grund fremder und eigener Untersuchungen folgende Angaben (vgl Tab 8) fur die stundliche Mehrproduktion an Calorien fur die verschiedenen Berufsarten an wobei E der Ruheumsatz ist der sich aus Erhaltung der Korpertemperatur und Erhaltung von Atmung Herz Darm und Drusentatigkeit zusammensetzt und als wahrend der Untersuchungsperiode konstant angesehen werden kann

Tabelle 8 *Calorienaufwand fur verschiedene korperliche Arbeit (nach* ATZLER*)*

Beruf	Cal Std nach Abzug von E	Beruf	Cal Std nach Abzug von E
Schneider	4[illegible]	Maler	143—148
Schreiber	49 1	Schreiner	116—164
Lithograph (sitzend)	52 7	Steinhauer	286—319
Zeichner (stehend)	[illegible]3 1	Holzsager	370—406
Buchbinder	81,5	Handnaherin	4—33 4
Mechaniker	9[illegible],3	Maschinennaherin	24—49 6
Schuhmacher	[illegible]7—122	Waschfrau	124—214
Metallarbeiter	13[illegible]—145	Aufwartefrau	81—157

Auch diese *Zahlen* gelten nur fur gesunde nicht ermudete geubte Arbeiter die ihre Tatigkeit mit einem Minimum von Muskelanstregung ausuben Auch hier macht sich naturlich der okonomische Effekt des Trainings das die Zuhilfenahme von anderen nicht unbedingt fur die Arbeit notigen Muskeln vermeidet geltend

Weiteres Zahlenmaterial findet sich bei RUBNER LEHMANN u Mitarb u a (Lit bei LANG RANKE)

Fur sportliche Betatigung forderte RUBNER 1173 zusatzliche Calorien Sie gelten aber wohl nur fur eine mittelmaßige sportliche Betatigung Fur intensiveres langer dauerndes sportliches Training sind wohl mindestens 2—3000 Calorien erforderlich Fur Dauerleistungen ist der Verbrauch noch erheblich hoher So hat z B CASPARI beim Dauermarsch Dresden Berlin fur den Sieger sogar 11000 Calorien als taglichen Gesamtverbrauch berechnet

Im Anschluß an eine sehr intensive Sportleistung kommt es haufig hinterher zu kompensatorischen Stoffwechselsenkungen wie mein fruherer Mitarbeiter MARK bei manchen Siegern der olympischen Wettspiele in Amsterdam 1929 nach dem Kampfe feststellen konnte

Schließlich interessiert noch der Einfluß der Ernahrung auf die Arbeitsleistung CATHCART und BURNETT fanden bei einer Arbeitsleistung von 25000 kgm bei eiweißreicher Kost einen geringeren Anstieg der Verbrennungen als bei eiweißfreier Diat Andererseits vermochte der Vegetarianer C POSE selbst im Eiweißminimum trotz seiner 67 Jahre sogar das Matterhorn ohne Erschopfung zu besteigen Im allgemeinen fuhrt intensive Muskelarbeit nicht zu Eiweißverlusten (vgl vor allem LUSK) es gibt aber da sichere Ausnahmen insbesondere kommt es haufig zu Steigerungen der Abnutzungsquote RUBNER nahm ursprunglich an, daß die spezifisch dynamische Nahrungswirkung nicht in den Dienst der Arbeitsleistung gestellt wird sondern sich zu dem entsprechenden Calorienaufwand addiert Dies gilt aber nur fur Eiweiß und Fette nicht fur Kohlenhydrate (ORR u KURLOCH RAPPERT und KURLOCH zit bei LUSK)

Anhangsweise sei noch die Frage nach dem Einfluß einer *intensiven geistigen* Arbeit auf den Gesamtstoffwechsel kurz gestreift Die zahlreichen diesem Problem gewidmeten Untersuchungen differieren erheblich in ihren Resultaten (Lit

und Diskussion bei BENEDIKT und GRAFE) Den methodi ch zuverlässigsten Ver suchen laßt sich immerhin entnehmen daß die geistige Arbeit nur eine sehr minimale unter 5% gelegene Steigerung der Verbrennungen hervorruft Der Volksmund sagt mit Recht Sorge zehrt Meist bezieht sich das allerdings auf das Darniederliegen von Appetit und Schlaf aber es kommt auch zu sicheren Stoff wechselsteigerungen wie GRAFE mit TRAUMANN und MAIER in Hypnoseversuchen unter Grundumsatzbedingungen zeigen konnte In diesen fuhrte die Suggestion schwerster seelischer Traumen (Carcinom Erblindung Brandkatastrophe Ver lust von Vermogen und nachsten Angehorigen usw) in tiefstem Schlafe mit spaterer volliger Amnesie meist zu Stoffwechselsteigerungen bis maximal + 25 2% In 15 Doppelversuchen wurde sie nur 4 mal vermißt Bei der Suggestion freudiger Affekte war die Steigerung nur sehr gering (4 1% im Durchschnitt) Hinsichtlich der Verhaltnisse bei psychischen Erkrankungen sei auf *meine* zusammenfassende Darstellung verwiesen (GRAFE) Sicher ist hier nur daß Stuporen besonderes schizophrener Genese mei t zu Stoffwechselsenkungen fuhren

4 Der Calorienbedarf des gesunden Menschen

Die Darlegungen der vorangehenden Kapitel uber die Fulle von Einflus en die im Leben auf den Grundumsatz einwirken machen es verstandlich wie außer ordentlich schwer es ist den Nahrungsbedarf eines tatigen Menschen im voraus zu berechnen Dieses Versagen der Wissenschaft fällt aber glucl licherweise nicht schwer ins Gewicht da der gesunde Mensch gemaß dem wundervollen Prinzip der Selbststeuerung des Organismus in seinem Appetit das fast unfehlbare Regulativ fur die nach Menge und Art fur ihn notwendige Nahrungszufuhr besitzt Diejenige Nahrung ist die richtige bei der das Korpergewicht auf normaler Hohe konstant bleibt und eine maximal mogliche Leistungsfahigkeit auf die Dauer erhalten wird Die tatsachlich aufgenommene Nahrung entspricht hier der wirklich notwendigen und ist somit leicht zu ermitteln Unzahlige Beobachtungen haben ergeben daß un ter normalen Ernahrungs und Lebensverhaltnissen das Korpergewicht bei vielen gesunden Menschen viele Jahre sogar Jahrzehnte hindurch konstant bleibt

Fur den Nahrungsbedarf an Calorien fur den ruhenden nuchternen erwachsenen gesunden Men chen gilt die leicht zu behaltende Zahl 1 Cal pro 1 kg und 1 Std Fur Menschen mit vorwiegend sitzender Lebensweise ist ein Zuschlag von 20% (= 1 2 Cal pro Stunde und Kilogramm) fur Menschen mit geringer korperlicher Tatigkeit ein Plus von 30—50 (= 1 3—1 5 Cal pro Stunde und Kilogramm) in Rechnung zu stellen Fur Geistes und Leichtarbeiter kommt man somit auf Durch schnittszahlen von etwa 2 500 Cal fur Handwerker auf Grund der ATZLERschen Tabellen auf 2 800—3 000 Cal fur Schwerarbeiter auf 4 500—6 000 Cal Bei maxi malen sportlichen Leistungen vor allem langdauernden anstregenden Hochtouren werden auch diese Zahlen oft uberschritten

Die *Hygienekommission* des *Volkerbundes* nahm einen Minimalbedarf von 2400 Cal pro Tag an Der tatsachliche Verbrauch in Deutschland im Jahre 1937 betrug 3300 Cal pro Kopf der Bevolkerung ganz unabhangig von Alter Geschlecht Beruf und Gesundheitszustand Damals bestanden noch einigermaßen normale Ernahrungs und Lebensverhaltnisse und die große Arbeitslosigkeit der fruheren Jahre war fast ganz beseitigt

M RUBNER hat fur die verschiedenen Nationen (470 Millionen) den Gesamtver brauch an Eiweiß Fett und Calorien pro Kopf und Tag berechnet und ist dabei zu folgenden ziemlich nahe beieinanderliegenden Zahlen gekommen (vgl Tab 9)

Als Durchschnittsgewicht ist dabei merkwürdigerweise nur 45—49 kg pro Kopf in Ansatz gebracht Wenn man die etwas höheren Zahlen für Nordamerika mit RUBNER fortläßt so ergibt sich ein Mittelwert von 84 g Eiweiß 65 g Fett 453 g Kohlenhydrat und 2807 Cal 12 3% der Calorien bestehen aus Eiweiß 21 5% aus Fett 66 2% aus Kohlenhydraten Die Schwankungen bei den einzelnen Völkern Europas

Tabelle 9 *Nahrungsmittelkonsum verschiedener Völker (nach* RUBNER*)*

	Proteine g	Fett g	Gesamtcalorien Cal
Italien	88	58	2612
Rußland	79	43	[illegible]666
Deutschland	88	81	2[illegible]0
Österreich (vor dem Kriege)	81	57	2825
Frankreich	88	67	2973
England	90	10	2997
Nordamerika	89	127	3308
Mittel	85	68	2[illegible] 6
Japan auf das Gewicht der Europäer gerechnet)	81	20	2583

sind nur gering für das Eiweiß 79—90 g für die Calorien 2612—2997 Nur für das Fett mit 43—105 g sind sie erheblich Japan mit seinem abnorm niedrigen Fettkonsum fällt ganz aus der Reihe heraus Das den Berechnungen zugrundeliegende Zahlenmaterial stammt aus der Zeit vor 1926 In den folgenden 1—1½ Jahrzehnten ist der Lebensmittelkonsum bei fast allen Völkern besonders in Deutschland und Amerika angestiegen

Bei *Kranken* kann man mit dem Regulativ des Appetits nicht immer rechnen Will man seinen Calorienbedarf bestimmen so ist entweder eine Grundumsatzuntersuchung notwendig oder eine Korrektur des normalen für die entsprechende Krankheit falls diese mit Abweichungen einhergeht Zu dem so festgestellten Grundumsatzwerte ist bei Bettlägerigen ein Zuschlag von 20% bei Kranken außerhalb des Bettes je nach dem Ausmaß ihrer Motilität von 30—50% vorzunehmen

Alle die angeführten Zahlen sind natürlich nur Durchschnittswerte die für die Einzelperson mit einer Fehlerbreite von mindestens ± 10% gelten mögen aber sie sind eine genügende Grundlage für die Calorienzubemessung sowohl bei gesunden wie bei kranken Menschen

Literatur

I Zusammenfassende Darstellungen

BARKER F B Endocrinology and metabolism 5 Bände New York und London 19[illegible]—25
BENEDICT G F and A CARPENTER Carneg Inst of Washington Publ Nr 126 (1910) — BETHE A G v BERGMANN G EMBDEN u A ELLINGER Handb d normal u u pathol Physiol Bd V Abschnitte von RUBNER BORNSTEIN u HOLM BERTRAM u BORNSTEIN RUBNER GROSSER GRAFE BORNSTEIN (1926) — Bd 18 T 3 ISENSCHMID FREUND Berlin Springer 1928 — DU BOIS E F Basal metabolism in health and disease 3 Aufl Philadelphia Lea u Febiger 1936 — BOOTHBY and SANDIFORD Determination of the basal metabolis rate Philadelphia Saunders & Co 1920

DUNCAN G C Diseases of metabolism 2 Aufl Philadelphia u London Saunders & Co 1947

GAUTIER CL et R WOLFF Le métabolism basal Paris Doin & Cie 1929 — GRAFE E Die pathologische Physiologie des Gesamtstoff und Kraftwechsels bei der Ernährung des Menschen Erg Physiol II 21 S 1 (1923) — Monographie München J F Bergmann 1923

HARRIS J A and F G BENEDICT A biometric study of basal metabolism in man Carneg Inst of Washington Publ Nr 279 (1919) — HELMERICH E Der Kraftstoffwechsel des Kindes Wien 1927

KESTNER O u H W KNIPPING Die Ernahrung des Menschen 3 Aufl Berlin 1928 — KNIPPING H W Der Grundumsatz und eine klinische Bedeutung Berlin Springer 1927 Erg inn Med 31 1 (1927) — KROGH A The respiratory exchange of animals and man London Longmans Green & Cie 1916

LANG K u O F RANKE Stoffwech l und Ernahrung Berlin Gottingen Heidelberg Springer 19 0 — LANG K u P SCHC S Die Ernahrung Physiologie Pathologie Therapie mit Leitragen von DEAN DIEMAIR FAHNDRICH JURGENS KOLLER KUENAT LEIN HARTZ MELLINGHOFF NITSCHKE VAN ETTI Berlin Gottingen Heidelberg Springer 195 Lo STATO attuale delle Cono cenze ulla ntrition Peale Ac ad d Italia 7 Conegno di Science fisiche matematc nationale (9) 10 Rom (1939) — LUSK G The elements of the scien e of nutrition 4 Aufl Philadelphia u London Saunders & Cie 1928

MULLER E Stoffwechsel und Ernah n alterer Kinder In PFAUNDLER u SCHLOSS MANNS Handb d Kinderheilk 3 Aufl Bd 1 1923

NIEMANN A Der respiratoris he Cas e hsel im Saughngsalter Erg inn Med 11 32 (1913) — NOORDEN C VON Handb der Pathol d Stoffwech els Berlin Hirschwald 1907 NOORDEN C VON u H SALOMON Handb d Ernahrungslehre Bd I Berlin Springer 19 0

OPPENHEIMER C Handb d r Biochem e des Menschen und der Tiere 2 Aufl Bd 6 und Erganzungswerk Bd II Ab chnitte von ARON u KLINKE LOEWY ZUNTZ TIGERSTEDT VON WENDT LEHMANN u GRAFE Jena F scher 1934

RUBNER M Biolog Ge etz im Haushalt der Natur Marburg (1887) — Die Gesetze des Energieverbrauchs bei der Ernahrun Leipzig u Wien Deuticke (190) — Kraft und Stoff 1909

TERROINE F F et E ZUNTZ Le metabolism de base Paris Press Univ de France 19 3 — THANNHAUSER S J Lehrbuch le Stoffwechsels und der Stoffwechselkrankheiten Munchen J F Bergmann 1929 — TIGERSTEDT R Die Physiologie des Stoffwe h els In NAGELS Handb d Physiol d Mensch n Bd I Braunschweig 1909

UMBER F Ernahrung u Stoffwechselkrankheiten 3 Aufl Berlin u Wien Urban u Schwarzenberg 19 5

VOIT C VON Physiologie d Stoffwech els In HERMANNS Handb der Physiologie 1886

II Ein lnarbeiten

ATZLER E Korper und Arbeit Handb d Arbeitsphysiol Leipzig G Thieme 19 7

BENEDICT F G and TH CARPENTER USA Depart of agric offic of experim Stat Bull 208 (1909) — BENEDICT F G and I CATHCART Muscul work Carneg Inst Publ Nr 187 1913 — BENEDICT F G and EMMES Amer J Physiol 38 5 (1915) — BENEDICT F G and F TALBOT Carneg Inst Publ Nr 01 (1914) — BENEDICT F G and TH M CARPENTER Food ingestion nd Energie Tran formations with special reference to the stimulating Effects of Nutritiens Carneg In t Publ Nr 261 (1918) — BENEDICT F G Beschreibung der verschiedenen Modelle von Stoffwech elapparaten In ABDER HALDENS Handb der biol Arbeitsmethod n S 3 Berlin u Wi n Urb n u Schwarzenberg (19 6) — BERGMANN G VON u M CASTEX Z exper Path u Ther 10 1 (1912) — BERN HARDT H Verh dtsch Ges inn Med 365 (1931) — BICKENBACH O Dtsch Arch klin Med 1 4 28 (1930) — BLEIBTREU M Pflu ers Arch 8 34 (1901) — BOHR CHR u HENRIQUES Arch f Physiol (189) — BOHNENKAMP H u Mitarb Pflugers Arch 8 40 63 79 100 1 5 (1931) — BOHNENKAMP H Erg Physiol 34 848 (193) — BRENDEL W E KOPFHAMMER u I THAUER Pflugers Arch 9 1 7 (19 4) — BRODY Annual Rev Biochem 3 295 (1934) — BRODY and PROCTOR Univ of Missouri Agricult Exper Stat Bull 193 (1933)

CASPARI W In OPPENHEIMERS Handb d Biochem IV 1 H 80 (1911) — CATH CART E P The Physiology of Protein metab London Longmans Green & Co 1921 — CON NOR O J of Physiol 67 (1919) — CURCI C Endokrinologi 14 1 (1939) — Ber Physiol 110 75 (1940)

EICHHOLZ F Lehrbuch d r Pharmakolo ie 5 Aufl S 199 Berlin Gottingen Heidelberg Springer 195

FROWEIN I u G HARRER Klin Wschr 1948 56 S 3

GESSLER Pflu ers Arch 0 3 0 (1925) — Erg Physiol 2 185 (19 8) — COLL WITZER MEIER CL u Mitarb Pflugers Arch 3 68 (1936) 40 63 (1938) — GREMELS H Arch exper Path u Pharmakol 1 9 659 (1933) — GRAFF F u O TRAUMANN Zbl Neur (Orig) 6 237 (19 0) — GRAFF E u VON REDWITZ Z phy iol Chem 119 1 (19) GRAFE F Probl me der Gew bs tmung Dt ch m d W chr 19 16 — GRAFE F u K MAIER Zbl Neur (Orig) 8 47 (19 3) — GRAFF F Der Einfluß inten iver geistiger Arbeit Handb d r norm u path Physiol Bd V S 199 Berlin Springer 19 8 — GRAFF F

u E GRUNTHAL Klin Wschr 1929 1013 — GRAFE E Spezifisch dynamische Wirkun In OPPENHEIMERS Handb der Biochemie 2 Aufl Erganz Werk 2 Bd S 899 (1934) — GRAFE E Die nervose Regulation des Stoffwechsels In OPPENHEIMERS Handb der Biochemie 2 Aufl Bd 1 1924 u Erganz Werk Bd 3 1935 — GRUNTHAL, E N MULHOLLAND u F STRECK Arch exper Path u Pharmakol 145 35 (1929)

HARRIS A and F G BENEDICT Carneg Inst Washington Publ Nr 279 1919 — HELMREICH E Der Grundumsatz im Kindesalter Erg inn Med 35 604 (1929)

KNIPPING H W Munch med Wschr 1921 17 — Dtsch Arch klin Med 145 14 (1924) — KRAUS F Die Ermudung als ein Maß der Constitution Bibl med Abt D I 3 Th Kassel G Fischer 1897 — KRAUT H G LEHMANN u H BRAMSEL Z Arbeitsphysiol 10 440 (1939) — KROGH A and J LINDHARD Biochemic J 14 290 (1920) — KROGH A Wien klin Wschr 1922 290

LAVOISIER A et P S DE LAPLACE Academ des Science 349 1780 — LEFÈVRE J Chaleur animale et bioénergetique Paris Masson & Cie 1911 — LESSER E J Das Leben ohne Sauerstoff Erg d Physiol 8 253 1908 — LINDHARD J Scand Arch Physiol 26 221 (1912) — LOEWEL F Z inn Med 9 1147 (1954) — LOEWY A In OPPENHEIMER Handb der Biochemie Erganz Bd S 212 1913

MAGNUS LEVY A u FALK Arch f Anat u Physiol (Physiol Abt) Suppl 314 (1899) MAGNUS LEVY A Pflugers Arch 55 103 (1894) — Die Physiologie des Stoffwechsels In v NOORDENS Handb d Pathol d Stoffw 2 Aufl I 1 1 S I 1906 — MARK E Z Arbeitsphysiol 2 129 (1929) — MISSIURO NIEMIERKO FERLBERG u PAWLAK Z Arbeitsphysiol 10 561 (1939)

NOELL W u M SCHNEIDER Pflugers Arch 2 0 35 (1948)

OBERDISSE K u Mitarb Arch exper Path u Pharmakol 184 109 (1937) — Z exper Med 10 374 (1938) 104 504 (1938) 108 81 (1940) — Klin Wschr 1947 H 55/56 S 8?

PFAUNDLER M Z Kinderheilk 14 1 (1916) — Pflugers Arch 188 273 (1921) — PFLUGER E F W Die teleologische Mechanik der lebendigen Natur Bonn Cohen 1877 Pflu er Arch 15 (1877) und M unser Bonn Cohen (18 7)

PLEIN H Ges der Wissensch zu Gottingen Mathem physik Klasse Neue Folge 3 Bd Nr 13 S 209 1939 — Einfuhrung in die Physiol d Mensch n 4 Aufl S 147ff Berlin Springer 1941 — Ges d Wissensch zu Gottingen Mathem physik Klasse S 91 1945 — POSE C Schweiz med Wschr 1931 53 — Z exper Med 94 573 (1934) — RUBNER M Die Ernahrung des Menschen mit besonderer Berucksichtigung der Ernährung bei Leibesubungen Berlin Springer 1925 — Sitzungsber preuß Akad d Wiss 384 1926 — Calorienbedarf Handb der norm u path Physiol Bd V S 139 Berlin Springer 1928 — RUDDER DE Grundriß einer Meteorologie des Menschen (Wetter und Jahreszeiteneinflusse) 3 Aufl Berlin Gottingen Heidelberg Springer 1951

SELBINE I Dtsch Arch f klin Med 201 395 (1954) — SPALLANZANI M moires sur la respiration Ubers von SENEBIER Genf 1903 — STENGEL, F Wien klin Wschr 1929 3

THAUER R Der Mechanismus der Warmeregulation Erg Physiol 41 607 (1939)

WACHOLDER, K Pflugers Arch 250 534 (1948) — WARBURG O Erg Physiol 14 253 (1914) — Schwermetalle als Wirkungsgruppe von Fermenten Berlin W S enger 1948 WETZLER K R THAUER u K CREVEN Z exper Med 10 6 3 (1940) — WIELAND H Erg Physiol 20 477 (1922)

III Die chemischen und physikalisch-chemischen Sonderaufgaben der einzelnen Nahrungsbestandteile

Die bisherigen Kapitel befaßten sich mit der einen Hauptfrage der Nahrung der calorischen die dazu dient die zur Aufrechterhaltung von Leben und Leistungsfahigkeit notwendige Energie zu liefern In quantitativer Beziehung ist sie zweifellos die wichtigste denn mindestens 80% der 3 Hauptnahrstoffe Eiweiß Kohlenhydrate und Fette dienen diesem Zwecke In dieser Aufgabe vertreten sie sich nach RUBNERS Isodynamiegesetz gemaß ihrer Brennwerte Daneben aber hat jeder dieser Stoffe gemaß seiner chemischen Eigenart Sonderaufgaben die ihn unentbehrlich machen weil sie hier nicht auswechselbar sind Sie teilen diese mit anderen Bestandteilen unserer Nahrung die entweder wie Wasser Salze und Spuren

elemente uberhaupt keine Energiespender sind oder wie die Vitamine die in der Nahrung nur in so minimalen Mengen vorhanden und erforderlich sind daß ihr Brennwert quantitativ gar nicht in Betracht kommt Wenn einer der zum Leben notwendigen Stoffe fehlt und eine auch der mengenmaßig geringste so ist das Leben bedroht und bei langerem Mangel nicht mehr moglich Das beruhmte Minimumgesetz das LIEBIG fur die Pflanzen zuerst aufstellte gilt genau so auch fur Mensch und Tier

1 Die Sonderaufgaben des Eiweißes und der Eiweißumsatz

Sofern man unter den zum Leben notwendigen Nahrstoffen einem einzelnen uberhaupt einen Vorrang zukommen lassen will steht an Bedeutung obenan das Eiweiß PFLUGER hat ihn mit Recht den Nahrstoff von koniglichem Range genannt In dem Namen Proteine kommt das gleiche zum Ausdruck Die uberragende Bedeutung erhalten diese Substanzen durch die Tatsache daß sie Bestandteil und Bildungsstoff der lebendigen Struktur sind an der alle Lebensvorgange vor allem auch die Oxydationen sich abspielen (WARBURG) Allerdings ist nicht alles Eiweiß in unserem Korper lebendiges atmendes Protoplasmaeiweiß Es gibt auch ein totes Eiweiß nicht nur in der Nahrung sondern auch als Nahrmaterial im Blute kreisend Chemisch lassen sich diese beiden Eiweißarten bisher nicht unterscheiden und sind auch vielleicht weitgehend identisch wohl aber biologisch Fur dies nicht lebendige Eiweiß sind die verschiedensten Ausdrucke gepragt nicht organisiertes Eiweiß (PFLUGER) Vorratseiweiß (RUBNER) Reserveeiweiß (VON NOORDEN) totes Eiweiß (FRANKEL) und ahnliche mehr Damit soll gesagt werden daß es ein Eiweiß in der Zelle gibt das nicht Trager der Verbrennungen ist sondern nur als Material dazu dient Anatomisch farberisch lassen sich beide Eiweißarten trennen (STUBEL u a Lit bei GRAFE) was doch auch chemische Unterschiede nahelegt Es ist fruher viel daruber diskutiert worden ob das oxydierte Eiweiß zuerst Protoplasmaeiweiß geworden sein muß (PFLUGER) oder ob in erster Linie bei konstantem Protoplasmabestande das tote Eiweiß zersetzt wird (VOIT) Auch heute noch gehen die Ansichten auseinander Überwiegend wird aber meines Erachtens mit Recht VOIT zugestimmt weil er die einfachste Erklarung gibt Eine definitive Entscheidung zu treffen wird allerdings auch mit den modernen chemischen Methoden der radioaktiven Molekulkennzeichnung im Sinne SCHOENHEIMERS kaum gelingen

Seit den grundlegenden Untersuchungen von E FISCHER u a ist das Eiweißproblem schon lange weitgehend ein Aminosaurenproblem geworden und erst auf diese Weise ist es moglich geworden tiefer in den intermediaren Umsatz dieses Nahrstoffes einzudringen Trotzdem verlangt es die historische Gerechtigkeit festzustellen daß die fur die Ernahrungsfragen wichtigsten Befunde schon fruher als man fur diese Probleme das Eiweiß noch als etwas Ganzes betrachtete erhoben wurden Sie seien daher auch zuerst besprochen Die bisherigen alle auf N Bestimmungen in Ein und Ausfuhr der sogenannten N Bilanz wobei angenommen wird daß 1 g Eiweiß = N × 6,25 ist was naturlich nicht ganz zutrifft Die N Bilanz umfaßt auf der einen Seite den N Gehalt der Nahrung auf der anderen die N Verluste in Stuhl und Harn eventuell noch fur besondere Fragestellungen solche im Schweiße

Fur die *Frage des Eiweißbedarfes* und der nicht vertretbaren Sonderaufgaben der Proteine ist entscheidend die Feststellung der Menge die auch dann eingeschmolzen wird wenn diese Stoffe nicht zur Calorienproduktion wie gewohnlich herangezogen werden Wie das Material einer Maschine durch dauernde Inbetriebhaltung abgenutzt wird so verbraucht auch der Lebensprozeß dauernd lebendiges

Die zur Bildung von 1 g Plasmaeiweiß benötigte Menge Nahrungseiweiß beträgt bei Serumeiweiß selbst 2,6 g, bei Cerealien 2,7—4,6 g, bei Muskel oder Lactalbumin 5,3—6,0 g, bei Leber, Casein und Herzmuskel 6,5—8,0 g, bei Lachsmuskel sogar 15 g, die (Tab. 64 von LANG-RANKE Z). Hier wurden die Verhältnisse also gerade zu umgekehrt liegen wie in der obengenannten Wertigkeitsskala. Weit zuverlässiger erscheinen mir daher die Angaben von E. A. WEECH und G. GOETTSCH, die folgende g-Werte für das Vermögen zur Plasmaeiweißbildung angeben: 77 für Eiereiweiß, 59 für Muskeleiweiß, 56 für Lebereiweiß und 48 für Casein, wenn Serumeiweiß selbst als 100 angesetzt wird.

Mit einer anderen Methode untersuchte ACHELIS die gleiche Frage. Testobjekt waren für ihn die motorischen Funktionen des Zentralnervensystems, gemessen an der Aktivität von Ratten, wie sie im Sauerstoffverbrauch zum Ausdruck kommt. Casein = 100 gesetzt, ergibt sich für pflanzliches Eiweiß (Aleuronat, Gliadin) die Zahl 35, was mit den Zahlen von THOMAS ungefähr übereinstimmt.

Auch MACCOLLUM kam bei großen, wachsenden Ratten zu ähnlichen Zahlen wie THOMAS. Milcheiweiß, das sich am besten zur Aufzucht eignet = 100 gesetzt, betrug der Nährwert von Hafer- und Hirseeiweiß = 75, von Cerealien (Weizen, Reis, Mais) 50, von Leguminosen (Erbsen, Bohnen) = 25. Neuestes ähnliches Zahlenmaterial (Patte) bei MITCHELL und HAMILTON (1929) u. a. (Lit. bei LANG-RANKE).

RUBNER hat für Menscheneiweiß ein Eiweißminimum von 37 g, für Kartoffeleiweiß ein nur wenig höheres von 39 g berechnet. Für Broteiweiß wird von THOMAS 81 g angegeben. Die Ursachen der Differenzen liegen, wie nachher noch auszuführen ist, an dem quantitativ oder qualitativ ungenügenden Gehalte an Aminosäuren.

EDELSTEIN und LANGSTEIN machten ähnliche Versuche wie THOMAS auch beim Säugling und fanden dabei eine auffällige Überlegenheit des Frauenmilcheiweißes gegenüber dem Kuhmilcheiweiß.

Die Unmöglichkeit, die Abnutzungsquote selbst mit hochwertigem Eiweiß zu decken, ist verständlich. Schon RUBNER hat darauf hingewiesen, daß das in den Saftestrom gelangende Nahrungseiweiß so rasch zersetzt wird, daß der Körper für den Rest des Tages doch sein Körpereiweiß angreifen muß, und zwar um so mehr, je weniger vollwertig das zugeführte Eiweiß ist. Durch dauernde Verfütterung kleinster Mengen Tag und Nacht läßt sich die Extraeinschmelzung auch tatsächlich etwas weiter herabdrücken (THOMAS). Noch größer wäre vielleicht der Effekt, wenn man eine Dauertropfinfusion der in ihre Aminosäuren aufgespaltenen Eiweißkörper vornehmen würde.

Schließlich sei noch erwähnt, daß C. POSE und R. BERG behauptet haben, daß der Eiweißumsatz auch vom Mineralstoffwechsel abhängig sei und daß die Abnutzungsquote sich durch Alkalizufuhr weiter herabsetzen lasse. Es trifft aber nicht zu, daß Säureüberschuß den Eiweißstoffwechsel steigert (JANSEN).

Die Wertigkeit eines Eiweißes wird aber nicht nur durch seinen Aminosäurengehalt und seinen Einfluß auf die N-Bilanz bestimmt, sondern auch noch durch andere Faktoren, die für den Organismus sehr wichtig sind. So wurde in Amerika festgestellt (ref. J. of the Americ. Med. Ass. 137, Nr. 9, S. 790 (1948)), daß Fütterung mit pflanzlichem Eiweiß die antitoxische Kraft der Peritonealflüssigkeit und die Stärke der Phagocytose bei Tieren herabsetzt.

Das Studium der Abnutzungsquote hat fast nur ein wissenschaftliches Interesse, es zeigt eben die absolute Notwendigkeit der Eiweißzufuhr selbst, wenn sie nicht für calorische Zwecke beansprucht wird.

Etwas anderes und praktisch Bedeutungsvolles ist das *N-Minimum*. Es ist die kleinste Eiweißmenge, mit der eben noch ein N-Gleichgewicht erzielt werden kann. Sie liegt stets weit über der Abnutzungsquote und ist weitgehend abhängig von

Art und Menge der gleichzeitig verzehrten N-freien Nahrungsstoffe. Dabei wirken die rasch verbrennenden Kohlenhydrate besser eiweißsparend als die Fette. Auch der Ernährungszustand ist von Bedeutung. Bei Eiweißansatzbedürfnis infolge Hungers, Unterernährung, Wachstum oder vorausgegangenen großen Eiweißeinschmelzungen wie bei hochfieberhaften Infekten sind die Werte für das N-Minimum niedriger im unterernährten Organismus höher. So ist es nicht verwunderlich, daß bei einer ausreichenden Kost die Zahlen in der Literatur in den weiten Grenzen von 21—65 g für einen 70 kg schweren Menschen schwanken. Als Mittelwert berechnet SHERMAN 44,4 g = 0,635 g/kg, also ein Vielfaches der Abnutzungsquote. Die meisten Werte (94 von 109) streuten in der Breite von 29—56 g/die oder 0,41—0,80 pro kg.

HINDHEDE, der Vorkämpfer für eine vegetarische eiweißarme Diät, gibt an, mit 40—50 g auszukommen und normal leistungsfähig zu sein, während SUSSKIND mit 30—35 g (entsprechend 45 g bei 70 kg Körpergewicht) und 2100—2200 Cal während 2 Jahren erheblich an Leistungskraft verloren hat und eine Fülle von Beschwerden bekam. POTT lebte mehrere Monate als Werkstudent mit 22—25 g Eiweiß und 1371—2027 Cal (bezogen auf 70 kg 30—32 g und 2425—2823 Cal) und fühlte sich dabei gesund und leistungsfähig. Er betont übrigens den Wert der Suggestion dabei.

ABDERHALDEN berichtete sogar über einen erfolgreichen Versuch, in dem 4 Jahre lang nur 25 g Eiweiß täglich ohne nachteilige Folgen verzehrt wurden. Auf die Frage des Vegetarismus soll erst später eingegangen werden. HINDHEDES Versuche sind in neuerer Zeit vor allem von CHRISTIANSEN (Lit.) vernichtend kritisiert worden. Sie weist vor allem darauf hin, daß die Versuchspersonen die HINDHEDE-Kost nicht ununterbrochen genommen haben, sondern daß stets Perioden mit an Eiweiß und Vitaminen reicher Nahrung eingeschaltet wurden, in denen sie ihre erschöpften Depots wieder auffüllen konnten. Versuche mit fettfreier Kost mußten zum Teil sogar wegen Erkrankung der Versuchspersonen abgebrochen werden.

Es kann daher keine Rede davon sein, daß der Eiweißbedarf der Versuchspersonen von HINDHEDE mit 20—25 g täglich gedeckt war. Auch wurde die oft erhebliche N-Ausscheidung im Schweiße nie mit berücksichtigt.

Für eine normale Ernährung kommt es aber nicht auf den Minimal-, sondern auf den *optimalen* Bedarf an, der unbedingt für Zwecke der Volksernährung ein Sicherheitsfaktor gegen die großen individuellen Bedarfsschwankungen nicht nur bei einzelnen Menschen, sondern auch beim gleichen Menschen zu verschiedenen Zeiten, z. B. bei und nach Krankheiten, gegeben sein muß. Der optimale Bedarf liegt also erheblich höher als der minimale. Die Hygienekommission des Völkerbundes hat 1936 den Wert von 1 g/kg angegeben, eine Zahl, die noch etwas unter den Angaben liegt, die RUBNER für den tatsächlichen Durchschnittsverbrauch der europäischen und amerikanischen Völker berechnet hat (Tab. 9, S. 38).

Größere, über den Optimalbedarf hinausgehende Eiweißmengen zu geben, empfiehlt sich aus mehreren Gründen nicht. Proteine sind im allgemeinen teuer und wegen ihrer starken dynamischen Wirkung auch biologisch unökonomisch. Vor allem aber steigt die Zersetzung sehr rasch parallel mit der Zufuhr. Das geht schon aus einem alten Hundeversuch von C. VOIT hervor (vgl. Tab. 12).

Die Tabelle zeigt, daß bei der Steigerung einer zum Gleichgewicht noch ungenügenden N-Zufuhr um das 3fache schon am 1. Tage die Eiweißzersetzung um das Doppelte ansteigt. Die zum Ansatz kommenden Mengen fallen von dem schon an und für sich nicht hohen Werte von + 9,4 g N am ersten Tage sehr rasch, so daß bereits am 7. Tage der sehr großen Zufuhr diese bereits ganz verbrannt wird und ein Gleichgewicht erreicht ist.

Aus diesen und ahnlichen Versuchen zogen VOIT und seine Schuler den Schluß daß eine Eiweißmast nicht moglich ist Wie spatere Ausfuhrungen noch zeigen werden ist diese Auffassung nicht mehr haltbar Im Gegenteil bei geeigneter Überernahrung vor allem mit Kohlenhydraten lassen sich ungeheure stetige N Ansatze erzielen

In jedem Falle aber werden selbst bei großten Zufuhren die Hauptmengen wieder zerlegt Wie kommt das zustande? C G LEHMANN FRERICHS BIDDER und SCHMIDT sowie LIEBIG (Lit bei VOIT) stellten zur Erklarung die Theorie der *Luxusconsumtion* auf die im wesentlichen besagt daß alles uber den Bedarf eingefuhrte Eiweiß ein unzweckmaßiger Luxus sei und deshalb der Verbrennung anheimfallt Diese Theorie ist zwar heftig von VOIT BISCHOF u a angegriffen worden enthalt aber wie spater noch zu zeigen sein wird nicht nur einen richtigen Kern sondern muß sogar auf die anderen Nahrstoffe erweitert werden

Tabelle 12 *Steigerung der Eiweiß ersetzung (nach C VOIT)*

	Tag	N Zufuhr g	N Abgabe g	N Bilanz g
Eiweißverlust	31 5	17 0	18 6	−1 6
Abnehmender Eiweißansatz	1 6	51 0	41 6	+9 4
	2 6	51 0	44 5	+6 5
	3 6	51 0	47 3	+3 7
	4 6	51 0	47 9	+3 1
	5 6	51 0	49 0	+2 0
	6 6	51 0	49 3	+1 7
N Gleichgewicht	7 6	51 0	51 0	±0

Auf der anderen Seite aber ist zu sagen daß sie mehr eine Konstatierung und besondere Deutung eines Tatbestandes denn eine causale Erklarung ist Der Hauptgrund fur die gesteigerten Eiweißzersetzungen durfte in ihrer enorm leichten und raschen Spaltungs und Verbrennungsfahigkeit liegen und zwar vor allem gegenuber den Fetten die in den alteren Versuchen ganz vorzugsweise außerdem noch gegeben wurden Sobald großere Mengen der gleichfalls leicht oxydierbaren Kohlenhydrate in Konkurrenz treten nimmt die Eiweißzersetzung erheblich ab und es kommt zu betrachtlichen N Ansatzen Vor allem ist die Desamınierung der Aminosauren ein außerordentlich einfacher mit nur ganz geringem Energieaufwand einhergehender Prozeß den der Organismus offenbar sehr leicht vollzieht Nur fur diesen ist der auftretende N im Harn ein Kennzeichen und Maß Über das Schicksal des desaminierten Restes das außerordentlich vielseitig sein kann (Oxydierung Umwandlung in Kohlenhydrate und Fette) sagt er gar nichts aus

Wenn es auch aus den erwahnten Grunden im allgemeinen nicht ratsam ist beim normalen Ernahrungszustand mit der Eiweißzufuhr erheblich uber den Optimalbedarf hinauszugehen so ist doch auf der anderen Seite im Gegensatz zu den Vegetarianern nicht daran zu zweifeln daß eine sehr reichliche Eiweißnahrung nicht schadlich ist Das zeigten schon die Ätiopier die nach HERODOT im Altertum wegen ihrer Langlebigkeit beruhmt waren und sich ausschließlich von Fleisch ernahrten

Nach HEINBECKER verzehren die Eskimos deren Name ursprunglich Rohfleischesser bedeutet taglich 2—4 kg Eiweiß von Robben und Fischen Ein ahnlich hoher Fleischkonsum wird auch von den Mongolen berichtet MACCLELLAN schließlich zeigte in einem uber 1 Jahr durchgefuhrten Selbstversuche im kalten

Norden von Amerika, daß man lediglich von Fleisch und inneren Organen leben und leistungsfähig sein kann. Allerdings war der Gehalt dieser Kost auch an Fett nicht unbeträchtlich (200—300 g/die). Zufuhr lediglich von magerem Fleisch beeinträchtigte allerdings das Befinden und die Arbeitskraft.

Für viele wichtige Ernährungsfragen ist das Studium des Eiweißstoffwechsels dank den klassischen Arbeiten von VOIT, PFLÜGER, RUBNER, ihren Schülern u. a. zu einem gewissen Abschluß gekommen. Ein tieferes Eindringen in viele Probleme vor allem den intermediären Stoffwechsel war erst möglich, seit der Eiweißumsatz als Aminosäureumsatz erkannt worden ist. Das Eiweißproblem ist dadurch außerordentlich viel komplizierter, dafür aber chemisch viel besser angreifbar geworden. Wir wissen heute mit Sicherheit, daß nicht nur das Eiweiß als Ganzes seine anderweitig nicht erfüllbaren Sonderaufgaben hat, sondern daß es solche auch für manche seiner Bausteine hinsichtlich ganz bestimmter Lebensvorgänge gibt.

Erst heute kennt man alle das Eiweiß zusammensetzenden Aminosäuren. Als letzte wurde erst vor etwa 30 Jahren das d-Threonin gefunden, konstitutionell aufgeklärt und synthetisiert (W. C. ROSE u. Mitarb.). Es sind im ganzen ca. 30 Aminosäuren im Eiweiß enthalten (FELIX). Aminosäuren sind Fettsäuren, bei denen ein oder mehrere an Kohlenstoff gebundene H-Atome durch die Aminogruppe NH_2 ersetzt sind. Je nach der Stellung der NH_2-Gruppen zur endständigen Carboxylgruppe werden α, β, γ usw. Aminosäuren unterschieden.


CH_3


CH_2


$\alpha CHNH_2$


$COOH$

Die Desaminierung der Aminosäuren geschieht oxydativ in der Leber durch ein von KREBS (zit. bei WIELAND) entdecktes gelbes Ferment, dessen Wirkungsgruppe ein Abkömmling des Vitamins B_2 ist, in dem dieses der α-Aminogruppe 2 Atome Wasserstoff entzieht und diese auf weitere Fermente überträgt. Bei dieser Oxydierung entsteht eine Iminosäure, die hydrolytisch in Ketosäure und Ammoniak zerfällt.

Da im Eiweißmolekül sämtliche Monoaminosäuren α-Aminosäuren sind, haben diese für den Eiweißumsatz die ausschlaggebende Bedeutung.

Neben den aliphatischen Aminosäuren, die man mit THANNHAUSER sehr didaktisch vom Alanin ableiten kann, gibt es auch aromatische (Tyrosin, Phenylalanin) und heterocyclische (Prolin, Tryptophan, Histidin) mit Ringstruktur. Diese Gruppe ist besonders wichtig.

Es würde den Rahmen dieses Buches weit überschreiten, wenn ich die chemische Struktur und die Umwandlungen der einzelnen Aminosäuren abhandelte; ich muß auf die Lehrbücher der physiologischen Chemie verweisen, ferner auf die Referate von WIELAND und FELIX (1949) sowie auf die neueste zusammenfassende Darstellung von LANG-RANKE (zit. S. 130ff.). In unserem Zusammenhange interessiert hauptsächlich die biologische Bedeutung.

Die Aminosäuren werden nach ROSE zweckmäßig in 3 Gruppen eingeteilt:

1. Essentielle oder exogene Aminosäuren, die jeder Organismus von außen zugeführt bekommen muß, weil er sie selbst nicht herstellen kann; es sind dies: Histidin, Leucin, Isoleucin, Lysin, Methionin, Valin, Threonin, Phenylalanin und Tryptophan.

2. die für ein normales Wachstum oder sonstigen Aufbau notwendigen exogenen Aminosäuren: Arginin, Cystin, Glutaminsäure, Prolin, Serin und Tyrosin.

Tabelle 13. *Prozentualer Anteil der wichtigsten Aminosäuren bei einigen biologisch wichtigen Proteinen* (nach G. SCHMITZ)

Eiweißart	Glycin (Glykokol)	Alanin	Valin	Leucin	Serin	Cystin	Methionin	Phenylalanin	Tyrosin	Prolin	Tryptophan	Histidin	Arginin	Lysin	Asparaginsäure	Glutaminsäure	Ammoniak
Serumalbumin	0	0 9	—	20 0	0 6	2 53		3 08	2 1	1 04	+	—	—	—	3 12	7 7	0 9
Serumglobulin	3 02	0 2	—	18 7	—			3 84	2 5	2 76	+	—	—	—	2 54	8 5	1 75
Fibrinogen	3 00	3 6	1 0	13 0	0 8	1 48	2 40	2 5	3 5	3 6	—	+	3 0	4 0	2 0	3 6	+
Globin	0	4 2	1 0	21 0	4 19	0 31	—	4 24	1 5	2 34	+	11 0	5 42	4 28	4 43	1 75	0 97
Casein	0	0 9	0 69	10 5	0 2	0 65	3 53	3 5	4 1	3 1	1 5	2 59	4 84	5 8	1 2	11 0	1 8
Eieralbumin	0	2 1	—	6 1	—	2 57	4 57	4 4	1 5	2 25	+	0	2 14	2 5	1 5	8 0	0 95
Gliadin (aus Weizen)	0	0	0 21	5 6	0 12			2 35	1 2	7 06	—	0 58	3 16	0	0 58	37 3	5 11
Gelatine	25 7	8 7	1 0	7 1	0 4			1 4	0	19 4[1]	0	0 9	9 3	5	0 56	14 0	0 43
Salmin	—	+	1 65	+	3 25					4 3	0	0	89 2	0	—	0	—

[1] und 14 1% Oxyprolin

3. Die entbehrlichen Aminosäuren, auch endogene genannt, welche der Organismus selbst herzustellen vermag: Alanin, Asparaginsäure, Citrullin, Oxyprolin und Glykokoll.

Hierbei kann Methionin teilweise durch Cystin, Phenylalanin teilweise durch Tyrosin vertreten werden. Entscheidend für die Frage des Eiweißbedarfes ist der Bedarf an exogenen Aminosäuren. Der Gehalt ist sehr hoch bei den animalischen Eiweißkörpern Milch, Fleisch, Eier, Fisch, geringer bei Kartoffeln und Sojaeiweiß und sehr niedrig bei den Proteinen der Getreidearten und Hülsenfrüchte. Ein Beispiel für die Aminosäurenzusammensetzung einiger wichtiger Eiweißkörper bringt Tab. 13 (nach SCHMITZ).

Die Tabelle zeigt, wie außerordentlich stark die verschiedenen Eiweißkörper sowohl qualitativ wie quantitativ in ihrem Aminosäurengehalt differieren. Das gilt selbst für körpereigene, ja sogar für die Bluteiweißkörper.

Der Gesamtbedarf des Körpers an exogenen Aminosäuren beträgt minimal 25, beim wachsenden Organismus etwa 40 g (ROSE).

Die folgende Tabelle von KUHNAU (Tab. 14) gibt die Bedarfsmengen an den einzelnen exogenen Aminosäuren pro Tag an, ferner die im Normaljahre 1937 tatsächlich aufgenommenen Mengen und im Vergleich damit die außerordentlich niedrigen Werte für März und Juli 1946, auf die später noch eingegangen werden soll (vgl. Kapitel Unterernährung).

KEILHACK (zit. nach J. KUHNAU) behauptet, daß täglich 6—10 Plasmaeiweiß ersetzt werden müssen. Das würde die Notwendigkeit einer Zufuhr von 15—25 g Plasmaeiweiß oder 40—50 g Muskeleiweiß oder 60—100 g Casein bedeuten, Zahlen, die wohl etwas zu hoch liegen.

Die exogenen Aminosäuren bauen zusammen mit den endogenen das Protoplasmaeiweiß auf, und zwar aus dem in der Leber gebildeten Serumalbumin. Zu geringe Zufuhr an konstruktivwirksamem Eiweiß hat eine Herabsetzung des Serumalbumins im Blut und damit meist auf die Dauer ein Hungerödem zur Folge. Im Anfang kann der Mangel durch Einschmelzung von Eiweiß besser ernährter Organe (wie Leber und Muskulatur) kompensiert werden, wie das in den ersten Hungerwochen der Fall ist. Es besteht also, wie WHIPPLE gezeigt hat, eine reversible Umwandlung Serumalbumin ⇄ Organeiweiß. Dabei aber

hat, was erst in den letzten Jahren bekannt wurde, jede exogene Aminosäure ihre vitaminartige Sonderrolle: Methionin reguliert die Leberfunktion, das Arginin die Keimdrüsen, Lysin Zellbildung und Knochenwachstum, Valin die Tätigkeit des Nervengewebes, Tryptophan die Fortpflanzung und Milchproduktion (vgl. Tab. 15). Durch Verfütterung entsprechend zusammengesetzter Aminosäurengemische und Studium der entstehenden Ausfallserscheinungen lassen sich diese wichtigen Sonderaufgaben für jede einzelne Aminosäure ähnlich wie bei den Vitaminen feststellen. Das Nähere ergibt sich aus der beigefügten Tabelle 15 (S. 40) von KÜHNAU zugleich auch mit den Arten der Schädigungen bei mangelhafter Zufuhr.

Tabelle 14. *Bedarf und Zufuhr an biologisch wichtigen Aminosäuren in den Jahren 19[illegible] und 1946 (nach* KÜHNAU*)*

		Valin	Leucin	[illegible]	Methionin	Phenylalanin	Tryptophan	Arginin	Histidin	Lysin
[illegible] pro Tag										
A. Jugendliche von 10—18 Jahren										
Bedarf		4 3	9 0	[illegible]	3 8	4 3	1 3	1 3	2 6	6 4
Zufuhr	1937	[illegible]	[illegible] 61	[illegible]	4 16	4 [illegible]	1 7	[illegible] 69	4 8	6 5
	1946[1]	1 0[illegible]	[illegible]	0 [illegible] 4	0 8[illegible]	0 9	0 40	1 37	0 [illegible]	1 06
B. Erwachsene										
Bedarf		2 8	[illegible]	[illegible]	[illegible]4	[illegible]8	0 [illegible]	0 8	1 6	4 0
Zufuhr	1937	3	9	1 [illegible]1	[illegible]61	8[illegible]	1 13	4 2	3 11	4 0
	1946[1]	0 8	1	[illegible]	0 [illegible] 8	0 8[illegible]	0 3[illegible]	1 11	0 67	0 97
[illegible] in Prozent des Bedarfs										
A. Jugendliche von 10—18 Jahren										
Zufuhr	1937	1[illegible]	140	111	110	10[illegible]	131	51[illegible]	185	102
	1946[1]		[illegible]0	[illegible]	3	2[illegible]	31	[illegible]	30	17
B. Erwachsene										
Zufuhr	1937	11	14[illegible]	113	109	103	141	[illegible]	19	100
	1946[1]	31	3[illegible]	[illegible]	3	29	44	13	4	[illegible]4

[1] Mittel der Monate März bis Juli für die britische Zone

Sehr interessant ist die Frage der Komplettierung nicht vollwertigen Eiweißes durch bestimmte Aminosäuren. Mit der Einführung der Aminosäurentherapie in die Behandlung von Unterernährungszuständen vor allem durch die Amerikaner (Lit. [illegible] (2) und [illegible] (11)) sind hier sehr wichtige Erkenntnisse auch für die Physiologie der Eiweißkörper gewonnen. Wenn auch auf diese Fragen erst später bei der Behandlung der Mangelkrankheiten näher eingegangen wird, so müssen doch einige wichtige Ergebnisse schon hier erwähnt werden.

Ein unterwertiges Aminosäurengemisch (ohne Histidin, Tryptophan, Cystin, Tyrosin, Phenylalanin) wird nur zu 60% resorbiert und ihr Stickstoff nur zu 5—10% retiniert (RALSCH). Zusatz von [illegible] tierischem Eiweiß (Magermilch oder Fleischpulver) bringt die Resorption auf 90% und die Retention auf 70%. Wird aus dem sonst vollwertigen Aminosäurengemisch nur das Tryptophan fortgelassen, so sind Resorption (50%) und Retention (70%) leidlich gut. Der Stickstoff der Mangelnahrung in den ersten Jahren nach dem 2. Weltkrieg wurde nur zu 50 bis 60% resorbiert, die Retention hatte höchstens den gleichen Betrag. RALSCH machte die interessante und wichtige Feststellung, daß der Stickstoff des gleichen minderwertigen Nahrungsgemisches zu 90% resorbiert und zu 80% retiniert wird, wenn 10—15 g vollwertige Aminosäuren zugesetzt werden. Unterwertiges Eiweiß kann also durch hochwertige Aminosäuren veredelt oder komplettiert werden und umgekehrt. Man muß aus diesen wichtigen Untersuchungen, die noch von anderer Seite bestätigt werden mußten, den weiteren Schluß ziehen, daß die Größe der

Tabelle 13 *Prozentualer Anteil der wichtigsten Aminosauren bei einigen biologisch wichtigen Proteinen (nach* G SCHMITZ)

Eiweißart	Glycin (Glykokoll)	Alanin	Valin	Leucin	Serin	Cystin	Methionin	Phenylalanin	Tyrosin	Prolin	Tryptophan	Histidin	Arginin	Lysin	Asparaginsäure	Glutaminsäure	Ammoniak
Serumalbumin	0	0 9	—	20 0	0 6	2 [illegible] 3		3 08	2 1	1 04	+	—	—	—	3 12	7 7	0 9[illegible]
Serumglobulin	3 02	0 [illegible]	—	18 7	—			3 84	2 [illegible]	2 76	+	—	—	—	2 [illegible]4	8 5	1 7[illegible]
Fibrinogen	3 00	3 6	1 0	13 0	0 8	1 48	2 40	2 [illegible]	3 [illegible]	3 6	—	+	3 0	4 0	2 0	3 6	+
Globin	0	4 2	1 0	21 0	4 19	0 31	—	4 24	1 5	2 34	+	11 0	[illegible]4[illegible]	4 28	4 43	1 7[illegible]	0 97
Casein	0	0 9	0 69	10 [illegible]	0 2	0 6[illegible]	3 [illegible]3	3 [illegible]	4 1	3 1	1 [illegible]	[illegible]9	4 84	[illegible]8	1 2	11 0	1 8
Eieralbumin	0	[illegible] 1	—	6 1	—	2 27	4 57	4 4	1 [illegible]	2 2[illegible]	+	0	2 14	2 [illegible]	1 5	[illegible] 0	0 9[illegible]
Gliadin (aus Weizen)	0	0	0 [illegible]1	[illegible]6	0 12			2 3[illegible]	1 2	7 06	—	0 58	3 16	0	0 58	3 73	5 11
Gelatine	25 7	8 7	1 0	7 1	0 4			1 4	0	19 4[1]	0	0 [illegible]	[illegible] 3	[illegible]	0 [illegible]6	14 0	0 43
Salmin	—	+	1 6[illegible]	+	3 [illegible]					4 3	0	0	89 2	0	—	0	—

[1] und 14 1% Oxyprolin

3 Die entbehrlichen Aminosauren auch endogene genannt welche der Organismus selbst herzustellen vermag Alanin Asparaginsaure Citrullin Oxyprolin und Glykokoll

Hierbei kann Methionin teilweise durch Cystin Phenylalanin teilweise durch Tyrosin vertreten werden Entscheidend fur die Frage des Eiweißbedarfes ist der Bedarf an exogenen Aminosauren Der Gehalt ist sehr hoch bei den animalischen Eiweißkorpern Milch Fleisch Eier Fisch geringer bei Kartoffeln und Sojaeiweiß und sehr niedrig bei den Proteinen der Getreidearten und Hulsenfruchte Ein Beispiel fur die Aminosaurenzusammensetzung einiger wichtiger Eiweißkorper bringt Tab 13 (nach SCHMITZ)

Die Tabelle zeigt wie außerordentlich stark die verschiedenen Eiweißkorper sowohl qualitativ wie quantitativ in ihrem Aminosaurengehalt differieren Das gilt selbst fur korpereigene ja sogar fur die Bluteiweißkorper

Der Gesamtbedarf des Korpers an exogenen Aminosauren betragt *minimal 25 beim* wachsenden Organismus etwa 40 g (ROSE)

Die folgende Tabelle von KUHNAU (Tab 14) gibt die Bedarfsmengen an den einzelnen exogenen Aminosauren pro Tag an ferner die im Normaljahre 1937 tatsachlich aufgenommenen Mengen und im Vergleich damit die außerordentlich niedrigen Werte fur Marz und Juli 1946 auf die spater noch eingegangen werden soll (vgl Kapitel Unterernahrung)

KEILHACK (zit nach J KUHNAU) behauptet daß taglich 6—10 Plasmaeiweiß ersetzt werden mussen Das wurde die Notwendigkeit einer Zufuhr von 15—25 g Plasmaeiweiß oder 40—50 g Muskeleiweiß oder 60—100 g Casein bedeuten Zahlen die wohl etwas zu hoch liegen

Die exogenen Aminosauren bauen zusammen mit den endogenen das Protoplasmaeiweiß auf und zwar aus dem in der Leber gebildeten Serumalbumin Zu geringe Zufuhr an konstruktiv wirksamem Eiweiß hat eine Herabsetzung des Serumalbumins im Blut und damit meist auf die Dauer ein Hungerodem zur Folge Im Anfang kann der Mangel durch Einschmelzung von Eiweiß besser ernahrter Organe (wie Leber und Muskulatur) kompensiert werden wie das in den ersten Hungerwochen der Fall ist Es besteht also wie WHIPPLE gezeigt hat eine reversible Umwandlung Serumalbumin ⇄ Organeiweiß Dabei aber

Folgende von Lusk zusammengestellte Tab. 16 von einschlägigen Arbeiten zeigt diese Wirkung sehr eindrucksvoll. Die vorausgehende Nahrung war in ihrem Eiweißgehalt bei Landergren normal, bei Kinberg schon erhöht und bei Thomas ganz abnorm hoch.

Tabelle 16. *Herabsetzung der Eiweißzersetzungen vorwiegend durch Kohlenhydrate (Zucker) beim Menschen (nach Lusk)*

Ernährungszeit		Landergren g N	Kinberg g	Thomas g
Letzter Normaltag (Vorperiode)		12.8	2[illegible]	7[illegible]
Spezifischer N-Hungertag bei reichlicher KH-Zufuhr	1. Tag	8.9	18.3	[illegible]8.3
	2.	7[illegible]	14.5	10.7
	3.	4.3	11.6	5.1
	4.	3.8	9.1	[illegible].2
	5.	—	8.0	4.7
	6.	—	7.3	4.[illegible]
	7.	—	5.6	3.9
	19.	—	—	2
Fleisch (2.9 g N)	20.	—	—	2.[illegible]

Der Abfall der N-Werte unter dem Einflusse der vorwiegenden, wenn auch nicht ausschließlichen Zuckerzufuhr geht rapide vor sich, besonders in dem Versuch von Thomas, bei dem die Werte von 77.7 auf 2.2 g, die Abnutzungsquote, absinken.

Durch isocalorische Mengen von Fett allein wäre auch ein gewisser Abfall erzielt worden, aber niemals auch nur annähernd so rasch und bis zu so niedrigen Endwerten.

Schließlich sei noch als Sonderaufgabe der Kohlenhydrate ihre Fähigkeit zur Fettbildung genannt. Sie ist nicht streng spezifisch, da auch das Eiweiß Fettbildner ist, wenn auch vielleicht zum großen Teil auf dem Umwege über die Kohlenhydrate. Das Hauptfett im Körper stammt ganz vorwiegend aus dem Nahrungsfette.

Aus vorläufig unbekannten Gründen können die überschüssigen Kohlenhydrate im Körper im Gegensatz zum Fett nicht in beliebiger Menge als Glykogen gespeichert werden. Nach Schöndorff kann die Leber nur bis maximal 18 [illegible], das Gesamttier nur bis zu 3.7% davon enthalten. Kohlenhydratmengen darüber hinaus werden immer in Fett umgewandelt, aber zur Fettbildung kommt es wahrscheinlich dauernd, nicht erst, wenn die Glykogendepots gefüllt sind. Das ist durch Versuche mit markierten Kohlenhydraten von Schoenheimer u. a. sichergestellt. Schweres Wasser im Zucker findet sich hauptsächlich im Fett und nur zu 2% im Glykogen wieder. Durch Werte von RQ, welche die Einheit übersteigen, ist im Leben, durch direkte Analysen der Tiere nach dem Tode die Fettbildung aus Kohlenhydraten schon lange bekannt. Besonders leicht und in hohem Grade gelingt eine Fettmast aus Kohlenhydraten bei Schwein und Gans. Aber auch für den Menschen läßt sich dieser Vorgang nachweisen, besonders nach einer vorausgegangenen zehrenden Krankheit mit großen Fetteinschmelzungen.

Nach Bleibtreu können aus 100 g Kohlenhydraten unter Verlust von 64 Cal 37 g Fett gebildet werden. Voraussetzung für eine solche Umwandlung ist eine Überernährung, besonders mit Kohlenhydraten. Bei der Besprechung der Fettsucht wird auf diese Vorgänge noch näher einzugehen sein.

3. Die Sonderaufgaben der Fettstoffe

Der Fettgehalt des Mannes beträgt bei normalem Ernährungszustand 18—22%, der der Frau 2[illegible]—[illegible]%, d. h. etwa 6—8 kg, und wird unter normalen Ernährungsverhältnissen ziemlich konstant erhalten. Die meisten [illegible] kenner

des Ausgangsmaterials entstehen, wie bei maximalem Diabetes festgestellt wurde (vgl. LUSK und die Ausführungen im Kapitel Diabetes mellitus). Für den ungestörten Ablauf der Lebensvorgänge ist eine optimale Zuckerkonzentration in den Geweben erforderlich. Sie wird garantiert durch einen konstanten Blutzucker von 0,1% (0,08 bis 0,12%) pro 100 cm³ Blut. Wird dieser Wert durch schwere Leberschädigungen, experimentell z. B. durch Phlorhizin, Phosphorvergiftung (FISCHLER) oder durch zu hohe Insulinmengen stärker herabgesetzt, so kommt es zu schweren, mit Krampfen einhergehenden Krankheitsbildern (glykoprive bzw. hypoglykämische Intoxikation), die bei längerer Dauer und genügender Stärke zum Tode führen. Diese Konstanz des Blutzuckers zu schaffen, ist Hauptaufgabe der Kohlenhydrate. Die Quellen, die es die Organe spei enden Blutzuckers sind in erster Linie die Kohlenhydrate der Nahrung (Mono-, Di- und Polysaccharide). Der Name kommt daher, daß ihre einfachen Vertreter, die Monosaccharide oder Monosen, gewissermaßen als Hydrate des Kohlenstoffes angesehen werden können (allgemeine Elementarzusammensetzung $(CH_2O)_n$. Die wichtigsten Tatsachen aus der Chemie dieser Stoffe, soweit sie zum Verständnis der Physiologie und Pathologie des Kohlenhydratstoffwechsels erforderlich sind, werden zweckmäßig erst später bei der Behandlung des Diabetes besprochen (vgl. auch K. BERNAUER). Während die Zuckerentstehung aus Eiweiß durch eine Fülle experimenteller und klinischer Beobachtungen nach jeder Richtung hin schon lange gesichert wurde, war die Zuckerbildung aus Fett bzw. Fettbausteinen zwar äußerst wahrscheinlich, aber erst mit der Isotopenmethode ist sie heute gesichert, vermutlich findet sie aber nur in geringem Umfange statt. Isotopes C in Essigsäure findet sich im Glykogen wieder.

In den hier zu besprechenden Sonderaufgaben der Kohlenhydrate können die Fette *nicht die Kohlenhydrate ersetzen. Theoretisch wäre das zwar denkbar*, aber in praxi läßt sich niemals eine Hypoglykämie durch Fette beseitigen oder abschwächen.

Außer der Konstanterhaltung des Blutzuckers auf normalem Niveau haben die Kohlenhydrate noch 2 weitere Aufgaben: einmal die Verhinderung einer Acidose, d. h. Ermöglichung einer normalen Fettverbrennung, ferner die Sparwirkung im Eiweißstoffwechsel und schließlich die Fettbildung aus Zucker. Fehlen die Kohlenhydrate längere Zeit in einer Nahrung mit mittlerem Eiweißgehalt, so kommt es beim Menschen zum Auftreten der giftig wirkenden Acetonkörper genau so wie beim Hunger und beim Diabetes. Zur Verhinderung dieses Vorganges genügt der Zucker aus Eiweiß nicht, sei es, daß eine solche Umwandlung überhaupt nicht stattfindet, weil die desamınierten Aminosäuren für energeti che Zwecke verbrannt *werden oder nur in zu geringem Betrage*. Auch sind nur einige Aminosäuren imstande, Zucker zu bilden (glykoplastische Aminosäuren). Es sind das Glykocoll, Alanin, Serin, Cystin, Arginin, Prolin, Oxyprolin, Asparaginsäure und Glutaminsäure.

Die Mengen von Kohlenhydraten, die zur Verhinderung oder Beseitigung einer bereits eingetretenen Acidose, d. h. Auftreten von β-oxybuttersäure, Acetessigsäure und Aceton erforderlich sind, wechseln sehr, da sie weitgehend vom Ernährungszustand, dem Eiweißgehalt der Nahrung und anscheinend auch individuellen Faktoren abhängen. Meist genügen 50—70 g Kh. oder in Beziehung zum Caloriengehalt der Kost gebracht 10% der Nahrungscalorien, um das Auftreten von Aceton zu unterdrücken oder wieder zu beseitigen (Z. ZELLER, J. BEATTIE). Diese Mengen sind so gering, daß sie stets in unserer Nahrung, die etwa normalerweise 300—500 g davon enthält, zur Verfügung stehen.

Die 3. Sonderaufgabe der Kohlenhydrate, in der sie auch durch Fette nur zum kleinen Teil vertreten werden können, ist die Eiweißersparnis.

Folgende von LUSK zusammengestellte Tab. 16 von einschlägigen Arbeiten zeigt diese Wirkung sehr eindrucksvoll. Die vorausgehende Nahrung war in ihrem Eiweißgehalt bei LANDERGREN normal, bei KINBERG schon erhöht und bei THOMAS ganz abnorm hoch.

Tabelle 16. *Herab ung d r E w ß b nu g n oru g nd durch Kohl nh dra (Zu l) b m M h* (nach LUSK).

Ernährung		L x REN g	K BER g	TH x g
Letzter Normaltag (Vorperiode)		1 8	[illegible]	7
Spezifischer N-Hunger bei reichlicher KH-Zufuhr	1. Tag	8 9	18 3	8 3
	[illegible]	[illegible]	14	10
	3	4 3	11 6	5 1
	4	3 8	9 1	[illegible]
	5		8 0	4 7
	6		7 3	4 [illegible]
	[illegible]		6	3 9
	19		—	[illegible]
Fleisch ([illegible] 9 g N)			—	[illegible]

Der Abfall der N-Werte unter dem Einflusse der vorliegenden, wenn a nicht ausschließlichen Zuckerzufuhr geht rapide vor sich, besonders in dem Ver von THOMAS, bei dem die Werte von 7 auf g, d. i. die Abnutzungsquote ab n.

Durch iso alor che Mengen on Fett allein are auch e n gew sser Ab zielt orden, aber niemal a ch i r ann hern l so ra ch und b s zu so nie End erten

S l l eßl ch sei nocl al Sondera fgal e der Kohlenhydrate ihre Fah Fettbildung genan t S e ist n cht stre g spez fi ch da auch das Ei bildner ist enn auch vielleicht z n großen Teil auf dem Um ege uber hydrate Das Ha ptfett m Korp r stammt ganz vor egend a s dem K

Aus vorlaufig unbekannten Grunden ko nen d e ubersel u en K m Korper im Gegensatz zum Fett n cht n bel eb ger Menge als Gl k chert verden Nach SCHONDORFF kann d e Leber nur b s max G an tier nur l s zu 3 davon enthalten Kohlenhydratn engend werden mner i Fett umge and lt ab r zur Fettb l l ng komm t l l dauern l nicht erst enn d Cl ko endepots gefullt s nd Das suche m t mark erten Kohlenhydrate von SCHONHEIM FI u a Sel eres Wasser in Z cker findet s cl haupts chl ch i i Fett m Cl kogen eder Durch Werte vo RQ elche l e F nhe t m Leben durch direkte Analy i der T ere nach de Tode d e F Kohlenhydraten sel on lange beka nt B on lers le cl t und n h l ngt e ne F tti ast a s Kohlenhydrate l e Sel e n nd Gans Men chen laßt s ch l e er Vorgang nach ve en l sonders na h gegangenen zehrenden Kr nkl e t t großen Fette nschmelzung

Nach BIERT FL konne a s 100 g Kohlenhydraten unter V 3 g Fett gebildet erden Vora setz g f r eine sol l e Um Überernahrung l on lers m t Kohlenhydrate B i l r Besprech wird auf d e e Vorg nge noch naher e nzugel en e

3. Die Sonderaufgaben der Fettstoffe

D r Fettgehalt les Mannes betr gt bei normaler Ernährung der der Frau — S l l et a 6—8 kg n l wird unter normalen Verhältn en z eml cl kon ta t erhalten D e me ten Menschen

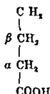
sie optimalen Ernahrungszustand Eine Veranderung nach oben und unten wird von ihnen als beeinträchtigend fur Wohlbefinden und Leistungsfahigkeit empfunden

Die Fettstoffe sind vor allem Brenn und Reservestoffe Chemisch sind sie anders als die Kohlenhydrate und zum Teil auch die Proteine keine einheitlich oder ahnlich zusammengesetzte Gruppe von Nahrstoffen Sie umfassen vielmehr Substanzen sehr verschiedenartiger chemischer Struktur und sehr unterschiedlicher biologischer Bedeutung

Sie zerfallen in Neutralfette Wachse und sogenannte Lipoide die in Phosphatide Cerebroside und Sterine nebst ihren Derivaten unterteilt werden

Die *Neutralfette* sind Verbindungen des dreibasigen Alkohols Glycerin mit 3 Molekulen der gleichen oder verschiedener Fettsauren Die letzteren sind Carbonsauren aliphatischer Kohlenwasserstoffe Die meisten sind gesattigt mit der allgemeinen Formel $C_nH_{2n}O_2$ einige enthalten eine oder mehrere biologisch sehr wichtige Doppelbindungen ($C_nH_{2n}-2nO$) Zu der ersten Gruppe gehoren als wichtigste die Palmitinsaure $C_{16}H_{32}O_2$ und Stearinsaure $C_{18}H_{36}O_2$ zur letzteren die Ölsaure $C_{18}H_{34}O_2$ die Linolsaure $C_{18}H_{32}O$ mit 2 doppelten Bindungen und die Linolensaure $C_{18}H_{30}O_2$ mit 3 Doppelbindungen Nach den Untersuchungen von STRIECK und SKRAUP an meiner fruheren Klinik scheinen ungesattigte Fette fur die Verwertung der gesattigten sehr wesentlich zu sein Nach LUDWIG sollen ungesattigte Fettsauren auch als Bildungsmaterial fur Immun und Abwehrstoffe unerlaßlich sein Das Glycerin stellt die Verbindung zu den Kohlenhydraten die aliphatische Sauregruppe zu den Aminosauren her so daß aus Neutralfett sowohl Kohlenhydrate wie Eiweißbausteine entstehen konnen (Naheres daruber in den Lehrbuchern der physiologischen Chemie)

Nach KNOOPS grundlegenden Untersuchungen erfolgt der Abbau der Fettsauren mit gerader Anzahl von C Atomen wie sie fast ausschließlich im Korper vorkommen nicht an der endstandigen Sauregruppe sondern am β Kohlenstoffatom



so daß aus der Kette jeweils 2 CH_2 Endglieder abgespalten werden bis zur Stufe der β Oxybuttersaure die dann uber Acetessigsaure und Aceton normalerweise zu CO und H_2O oxydiert wird Auf die hierbei durchlaufenen zum Teil noch umstrittenen Zwischenstufen soll hier nicht eingegangen werden (vgl dazu den Abschnitt Keton Korper im Kapitel Diabetes)

Die Neutralfette sind die eigentliche Mast und Reservesubstanz des Korpers wahrend Eiweiß und Kohlenhydrate immer nur in einem gewissen Betrage bei normaler Ernahrung zur Ablagerung kommen

Bei seiner Verbrennung wirkt Fett eiweißsparend wofur folgender alterer Versuch von RUBNER am Menschen ein gutes Beispiel liefert (Tab 17)

Bei gleichbleibender Eiweiß und Kohlenhydratzufuhr kommt es bei einer Fettmenge von 99 g noch zu einer erheblichen Eiweißeinschmelzung Steigerung der Fettmenge auf das Doppelte gestaltet sofort die N Bilanz positiv der N Ansatz nimmt mit weiterer Steigerung der Fettzufuhr und gleichzeitig auch der Calorienzufuhr noch weiter etwas zu doch sind dazu ganz abnorm große Fettmengen

(350 g) die vom Darm kaum noch bewältigt werden notwendig Die Eiweiß ersparnis durch Fette tritt wie ein alter Versuch von VOIT zeigt nur in Gegenwart von Kohlenhydraten ein (vgl Tab 18)

Trotz der Zulage von 250 g Fett mit einem Zuwachs von 2250 Cal bleibt die Harnstoff Ausscheidung annähernd konstant

Die Eiweißersparnis durch Kohlenhydrate ist viel größer als die durch Fette und ist von der gleichzeitigen Fettzufuhr weitgehend unabhängig

Tabelle 17 *Stickstoffersparnis durch Fett (nach* RUBNER*)*
(Abgedruckt bei LUSK S 315)

g in der Nahrung			N Bilanz in g	
N	Fett	Kohlehydrate	N Ausscheidung	N im Körper
3 6	99	260	20 36	—3 64
23 5	195	2 6	21 55	+1 85
23 0	214	[illegible]1	18 5	+4 13
23 4	350	34	1 6	+5 75

Es erhebt sich nun die wichtige Frage ob Neutralfette überhaupt für den Menschen zum Leben notwendig sind Theoretisch sind seine Funktionen durch Eiweiß und Zucker ersetzbar Der Hund kann wie die klassische Stoffwechselphysiologie des vorigen Jahrhunderts schon zeigte mit Eiweiß allein leben und volle Leistungsfähigkeit entfalten Allerdings ist zu diesen Untersuchungen zu sagen daß das Eiweiß fast immer aus Fleisch bestand das nicht von allen Fettsubstanzen durch Ätherextraktion befreit wurde und daß die Versuche nicht so lange ausgedehnt wurden wie es für die Frage der Unentbehrlichkeit des Fettes notwendig gewesen wäre Tatsächlich werden völlig fettfrei ernährte Hunde krank und sterben

Tabelle 18 *Fehlende Eiweißersparnis durch Fett allein (nach* VOIT*)*

Nahrungszufuhr		Harnstoffausscheidung
Fleisch g	Fett g	g
1800	0	1279
1800	0	127 6
1800	50	117 9
1800	50	113 5
1800	0	120 7
1800	250	115 7
1800	250	119 7
1800	250	1 7 5
1800	250	130 0

Gibt es ein *Fettminimum* wie es ein Eiweiß und in gewissem Sinne auch ein Kohlenhydratminimum gibt? Das berühmte Kostmaß von VOIT sah 52 g vor RUBNER errechnete aus dem tatsächlichen Verbrauch der europäischen Völker und Nordamerikas (vgl Tab 9) 65 g für ein allerdings sehr niedriges Durchschnittsgewicht von 45—49 kg pro 70 kg sind ca 78 g In späteren Jahren stieg der Fettverzehr wieder an so daß in Deutschland 1937 allein an Butter 62 g täglich pro Kopf der Bevölkerung entfielen Solche Zahlen besagen natürlich *nichts* hinsichtlich des Minimalbedarfs Daß er erheblich niedriger liegt zeigten schon die *Erfahrungen der beiden Weltkriege und erst recht der Nachkriegsunterernährungszeit* in der nur 75—100 g reines Fett wöchentlich zur Verfügung standen Nimmt man den Fettgehalt der anderen Nahrungsmittel dazu so standen im Winter 1947/48 dem Normalverbraucher auf Marken nur etwa 16 g Gesamtfett täglich zur Verfügung und in vielen Teilen Deutschlands nicht einmal das (ZIEGELMAYER)

Soll man aus diesen minimalen Werten und einem Ausbleiben von Massensterben folgern daß Neutralfett in der Nahrung nicht unbedingt erforderlich ist? Schon bei der Hungerblockade im ersten Weltkriege starben nach ZIEGELMAYER ³/₄ Millionen Menschen (Kinder Frauen und die Alten) an Unterernährung Bei der Beantwortung der gestellten Frage für die erste Nachkriegszeit ist zu bedenken daß

Nahrungsdefizite beim Menschen, der durch seine Größe und vielfache Anpassungsvorgänge besonders günstig gestellt ist, sich erfahrungsgemäß erst sehr allmählich in sehr langen Zeiträumen auswirken. Die allgemeine Herabsetzung der körperlichen und geistigen Leistungsfähigkeit in Deutschland bei der damaligen enormen Unterernährung ist zu vieldeutig in ihrer Genese, als daß sie allein dem Fettmangel zur Last gelegt werden kann. MacClellan fühlte sich bei einer Kost lediglich mit Magerfleisch sehr elend und erst nach Fettzulagen gewann er seine alte Leistungsfähigkeit wieder. Aber auch dieser Versuch ist nicht eindeutig, da die Kohlenhydrate in der Nahrung fehlten.

Angesichts dieser Beurteilungsschwierigkeiten sind Versuche an wachsenden kleinen Tieren für diese Frage viel aufschlußreicher. Osborne u. Mendel sowie Aron u. Maignon u. a. (Lit. bei Lang-Ranke) haben solche in großer Zahl bei jungen Ratten und zum Teil auch Hunden ausgeführt und kamen zu dem Ergebnisse, daß eine Aufzucht mit vollständig fettfreier Kost nicht möglich ist. In diesen älteren Versuchen war aber die Vitaminfrage nicht berücksichtigt. Als Osborne u. Mendel und Drummond die Versuche unter Zusatz der notwendigen Vitamine wiederholten, bestand hinsichtlich Wachstum und Körpergewicht kein Unterschied mehr gegenüber den reichlich mit Fett ernährten Kontrolltieren. Im Gegensatz dazu ergaben allerdings neuere amerikanische Untersuchungen von Burr, Burr, Hume, Nunn u. Mitarb. u. a., daß junge wachsende Ratten Mangelerscheinungen zeigen, wenn Linolsäure, vielleicht auch Linolensäure und andere höhere ungesättigte Fettsäuren wie Arachidon- und Clupanodonsäure fehlen. Diese sind insgesamt sogar als ein Vitamin F bezeichnet worden. Elvehjem hat außerdem die Notwendigkeit der gesättigten Fettsäuren mit 6—12 C-Atomen für ein optimales Wachstum nachgewiesen. Sehr wichtig ist auch die Feststellung von v. Bezňák u. Mitarb. [M. v. Bezňák u. J. Hetényi (die Ernährung 8, 209 (1943)] daß eine fettfreie Kost auch einschließlich der fettlöslichen Vitamine nur den Bedarf des ruhenden Organismus zu decken vermag, während für körperliche Arbeit die Zufuhr von Fett notwendig ist.

In dem interessanten Selbstversuche von Brown, Hansen, Burr u. McQuarrie zeigte sich, daß der Mensch 6 Monate hindurch mit nur 0,03 g Fett pro Kilogramm täglich subjektiv gesund und leistungsfähig bleiben kann. Dabei verarmte aber der Organismus an ungesättigten Fettsäuren, so daß die Jodzahl des Blutes von 123 auf 93, der Blutfettgehalt an Arachidonsäure von 3,2 auf 1,8 mg %, derjenige an Linolsäure von 5,7 auf 3,2 mg % abgesunken war. Bei weiterer Fortsetzung des Versuches wären sicher Mangelerscheinungen aufgetreten.

Auch der Mensch ist also ebenso wie die Ratte auf essentielle Fettsäuren angewiesen.

Diese sind vor allem in Hammel-, Leberfett, Butter und Margarine (2—7%) unter den tierischen Fetten und unter den pflanzlichen in besonders großen Mengen von 35—64% in den Ölen von Gersten- und Weizenkörnern, Baumwollsamen, Maiskeimen und Sonnenblumen enthalten (Bordeus).

McKenzie u. McCollum vermochten Ratten mit einer Kost, die nur 0,27% Fett enthielt, durch 3 Generationen zu erhalten. Die Voraussetzung war allerdings, daß der Caloriengehalt voll gedeckt war und fettlösliche Vitamine und Linolsäure in ausreichender Menge zugesetzt wurden.

Einen wichtigen Beitrag zu dieser Frage können auch Versuche beim menschlichen Säugling beibringen. F. von Groer (unter Pirquet) zog 2 Säuglinge mehrere Monate lang mit ganz fettfreier Nahrung auf, mußte aber dann beide Versuche abbrechen, weil wegen einer grippeartigen Erkrankung Gewichtsstill-stand eingetreten war. Pirquet und seine Schüler zogen aus diesen Beobachtungen den Schluß, daß der Mensch auch ohne Fett leben kann. Sie betrachten Fett sozusagen

als konzentriertes Kohlenhydrat Später haben sie sich allerdings vorsichtiger ausgedrückt (vgl z B SCHICK) BLOCH andererseits stellte auf Grund zahlreicher eigener Beobachtungen das Krankheitsbild einer Dystrophia alipogenetica auf charakterisiert durch Ernährungsstörungen und gesteigerter Empfänglichkeit und Widerstandslosigkeit gegenüber Infektionen infolge Fettmangels Die meisten Pädiater scheinen ihm aber nicht gefolgt zu sein und so muß auch über die Erfahrungen von dieser Seite her ein non liquet gesprochen werden

Auch der Vegetarianer M HINDHEDE versuchte zu dieser Frage einen Beitrag zu liefern indem er erwachsene Menschen 16 Monate hindurch lediglich mit Brot Kartoffeln Kohl Rhabarber und Äpfeln ernährte und dabei Wohlbefinden und gute Leistungsfähigkeit feststellte Gegen diese Versuche läßt sich einwenden daß diese Kost keineswegs vollkommen fettfrei war und zur Entscheidung der vorliegenden Frage auch nicht lange genug beibehalten wurde Der letztere Einwand läßt sich auch gegen die schon erwähnten Beobachtungen von BROWN HANSEN u Mitarb machen die 2 Erwachsene über ½ Jahr völlig fettfrei bis auf die fettlöslichen Vitamine ohne Störung von Gesundheit und Arbeitsfähigkeit ernährten (vgl auch J CHRISTIANSEN)

Schließlich seien noch einige einschlägige Beobachtungen aus den Unterernährungsjahren des 1 Weltkrieges von KNACK u NEUMANN sowie MAASE u ZONDEK über den günstigen Einfluß selbst kleiner Fettmengen bei Ödemkranken erwähnt

Die gleiche günstige Wirkung von Fettzulagen konnte auch beim Hungerödem der Jahre 1945—1947 beobachtet werden

Trotz aller Unsicherheiten und Widersprüche kann es wohl keinem Zweifel unterliegen daß das Fettminimum für Neutralfette sehr niedrig liegt aber sicher über 0 denn die zum Leben unbedingt notwendigen fettlöslichen Vitamine A D und E bedürfen zu ihrer Resorption kleiner Fettmengen welche Galle und Darmsekrete wohl nur in ungenügender Menge liefern können Hinsichtlich des Vitamins A (kontrolliert an der Nachtsehfähigkeit) ist es erwiesen daß die Zufuhr des reinen Vitamins zur Verhinderung einer Avitaminose nicht genügt Es müssen gleichzeitig kleine Mengen gewöhnlicher Fette mit verabreicht werden (REIN)

Mit dieser Feststellung und der schon erwähnten Wichtigkeit der Zufuhr bestimmter ungesättigter Fettsäuren besonders für Arbeit und die Immunkörperbildung ist die Ansicht der Hygienekommission des Völkerbundes von 1936 daß nur die fettlöslichen Vitamine von außen zugeführt werden müssen als irrig erwiesen

(Weitere Literatur zu dieser ganzen Frage bei E GRAFF sowie LANG RANKE)

Es dürfte das Neutralfettminimum nur wenige Gramm betragen aber das nur bei einer im übrigen um mindesten voll ausreichenden Kost wie sie 1943—1948 nicht zur Verfügung stand

Eine solche Feststellung hat aber nur ein theoretisches Interesse Es kommt ja nicht darauf an daß das Leben zur Not noch gerade gefristet wird sondern die Menschen müssen sich wohl fühlen leistungsfähig und gegen Infektionskrankheiten resistent sein Dazu sind aber ganz zweifellos weit größere Mengen als einige Gramm täglich erforderlich Von NOORDEN verlangte schon mit Recht allein aus küchentechnischen Gründen zur Herstellung einer schmackhaften Nahrung täglich 20 g Der von der Völkerbundkommission statuierte Minimalbedarf von 40 g dürfte wohl zutreffen REIN gibt die gleiche Zahl an Für eine normale Ernährung ganzer Völker kommt es aber nicht auf die minimal zulässige Menge sondern auf eine optimale Zufuhr an und diese liegt mindestens um 80—100 höher Aus volkswirtschaftlichen und geschmacklichen Gründen werden wir in normalen Zeiten kaum niedriger gehen dürfen wenn auch der vor dem Kriege

bestehenden weit größere Konsum vor allem in Deutschland und Amerika in folge der Hebung des Lebensstandardes als Luxus anzusehen ist der aus vielen Grunden auch nicht wunschenswert ist

Fur die Fettzufuhr gibt es auch eine obere Grenze der Vertraglichkeit bei deren Überschreitung es zu Hypoglykamie und Ketose kommt Sie wird dann erreicht wenn der Caloriengehalt der Nahrung an Fett 50—60% ubersteigt (Lit und eigene Versuche bei LANG RANKE) Das Optimum liegt bei 20—30%

Die bisherige Besprechung galt nur der einen Gruppe von Fettstoffen den Neu tralfetten — Die Gruppe der Wachse in denen an Stelle des Glycerins hohere Alkohole der Fettreihe treten und die Kohlenstoffketten der Fettsauren auf 30 und mehr Kohlenstoffatome ohne doppelte Bindung verlangert sind hat zwar zum Schutze der Oberflachen bei Pflanzen und einigen Tieren (Biene Blattlause Potwal) eine gewisse Bedeutung spielt aber beim Menschen keine Rolle

Um so großer ist die Wichtigkeit der 3 Gruppe der sogenannten *Lipoide* OVERTON verstand darunter Fettstoffe die in fetten Ölen leichter loslich sind als in Wasser BANG sogar alle Zellbestandteile die in organischen Losungsmitteln *(Alkohol Ather Benzol Chloroform usw) loslich sind Es empfiehlt sich* mit THANNHAUSERS scharferer Definition unter Lipoiden solche Fettstoffe zu verstehen die Glykoside ein oder mehrwertiger Alkohole sind die mit langgliedrigen Fett sauren Ester bilden

Die Lipoide zerfallen in ihrem chemischen Aufbauen nach KLENK u a in 3 Hauptgruppen 1 die Phosphatide (Lecithine Cephaline und Sphingomyeline und ihre Derivate) 2 Cerebroside (Cerebron Kerasin Nervon und Oxynervon) 3 Sterine mit dem Hauptvertreter Cholesterin Es bleibt noch ein unerforschtes Restgemisch nicht genauer definierter unverseifbarer Substanzen Auf die Chemie dieser zum Teil sehr kompliziert zusammengesetzten Substanzen soll erst so weit sie medizinisch von Interesse sind spater bei Besprechung der Lipoidosen eingegangen werden

An dieser Stelle interessiert nur die Frage nach den Sonderaufgaben dieser Stoffe im Organismus und in der Ernahrung Leider muß man sagen daß wir vor laufig daruber noch sehr ungenugend orientiert sind vor allem wegen der Kom pliziertheit der chemischen Methoden Die Lipoide spielen im Gegensatz zu den Neutralfetten wegen ihrer geringen Menge im Organismus und in der Nahrung energetisch hochstens eine ganz untergeordnete Rolle Ihre Bedeutung liegt auf physiko chemischem und vitaminalem Gebiete Sie finden sich in jeder Zelle sowie an den Grenzflachen der Zellverbande und sind von maßgebender Bedeutung fur Ein und Austritt von Nahrstoffen oder deren Abbauprodukten in die Zelle Dafur spricht vor allem die Konstanz ihres absoluten und relativen Gehaltes in den *Zellen Auf der anderen Seite sind sie zum Teil wie das Cholesterin* Muttersub stanzen von Vitaminen

Die *3 Phosphatide* sind anscheinend uberall in den Geweben vorhanden und auch im Blute nachweisbar 1 l Serum enthalt normalerweise 1 5—2 g Gesamt phosphatide darunter 0 5 g Cephalin (vgl BURGER) Das im Gehirn reichlich vor handene Sphingomyelin spielt offenbar bei der Funktion des Nervensystems eine große Rolle Hochstwahrscheinlich kann der Organismus Phosphatide selbst bilden Fur den Seidenspinner ist das schon von TICHOMIROFF (1885) bewiesen der in den entwickelten Larven mehr Phosphatide als im unentwickelten Ei fand Ferner fand FINGERLING in den Eiern lipoidarm ernahrter Enten mehr Phospha tide als in der Nahrung zugefuhrt waren Fur die Synthese entscheidend sprechen die Fettversuche mit markiertem Kohlenstoff Es ist anzunehmen daß auch der Mensch diese Synthesen durchfuhren kann und daher in diesem Punkte von der Nahrungszufuhr unabhangig ist Fur das Sphingomyelin hat GOBEL das sehr

wahrscheinlich gemacht, da das aus menschlichem Gehirne dargestellte Sphingomyelin bei Verfütterung quantitativ oder nahezu quantitativ wieder ausgeschieden wird. Auch hier hat die Isotopenmethode die Entscheidung gebracht.

Für die *Cerebroside*, über die wir dank KLENKS mühsamen Untersuchungen chemisch gut orientiert sind, läßt sich wohl das gleiche annehmen, obwohl bisher zwingende Beweise nicht vorliegen. Auch diese Lipoidgruppe findet sich angereichert im Gehirn. Nach KLENK sind sie vielleicht eben so wie die Sphingomyeline mit ihren 18- und 24-gliedrigen C-Ketten stabilisierte Zwischenprodukte der Fettbildung aus Zucker.

Während die bisher besprochenen Lipoide offene Kohlenstoffketten haben, ist die 3. Gruppe, die *Sterine*, durch ringförmige Strukturen gekennzeichnet. Die wichtigsten Vertreter dieser Klasse sind die Cholesterine, die in allen tierischen Zellen und Flüssigkeiten, besonders in der Galle, enthalten sind.

In höheren Tieren kommt nur ein Sterin, das Cholesterin mit der Bruttoformel $C_{27}H_{46}O$ vor. Ein Isomeres (das Isocholesterin) findet sich im Wollfett der Schafe. Die Sterine der niederen Tiere und Pflanzen, die wir in der vegetabilischen Kost zu uns nehmen, werden als Phytosterine bezeichnet. Sie haben aber die gleiche Bruttoformel und elementare Zusammensetzung wie das menschliche Cholesterin, mit dem sie sterioisomer sind. Die Aufklärung der Konstitution des komplizierten Viererrings mit seinen aliphatischen Seitenketten gelang WINDAUS. Sterine sind auch von ihm und anderen synthetisiert worden. Bei fettreicher Ernährung werden täglich 1—1,5 g dem Körper zugeführt. Sie können nur nach Lösung in Neutralfett resorbiert werden. Spaltende Fermente finden sich im Duodenalsaft, Pankreassaft und Galle. In der Körperflüssigkeit ist das Cholesterin hauptsächlich als Ester enthalten. Der Blutgehalt, der ziemlich konstant gehalten wird, schwankt zwischen 0,11—0,24%.

Es kann keinem Zweifel unterliegen, daß das überall im Körper vorhandene Cholesterin lebensnotwendig ist. Es ist Bestandteil und Bildungsmaterial der wichtigen Gallensäuren. THANNHAUSER, dem wir ausgezeichnete Darstellungen des Cholesterinstoffwechsels verdanken, berechnet, daß täglich 0,1—0,5 g Cholesterin, d. h. praktisch ungefähr die gesamte normalerweise in der Nahrung aufgenommene Menge, durch die Galle ausgeschieden wird. Dazu kommen 0,1 g in Haut und Hautdrüsen sowie Spuren in Sputum und Harn, anscheinend als Abnutzung von Bronchial- und Nierenepithelien. Die endogene Quote wird von THANNHAUSER auf 0,03 g geschätzt. Die normalerweise ziemlich konstanten Blutcholesterinwerte und die große biologische Bedeutung dieses Fettstoffes sprechen für regulatorische Vorrichtungen zur Konstanterhaltung des Cholesteringehaltes im Blut und Gewebe. Die entscheidende Rolle scheint dabei die Leber zu spielen. Bei Parenchymerkrankungen der Leber kommt es meist zu einer Steigerung des Gesamtcholesterins (freies und verestertes) im Blut, während Leberatrophie die Werte herabdrückt. Auch der Anteil der beiden Cholesterinarten am Gesamtcholesterin kann sich ändern. Steigerungen des Cholesteringehaltes im Blute findet man, da Cholesterin fast überall im Körper Begleiter des Neutralfettes ist, bei Hunger und zehrenden Krankheiten, besonders Tuberkulose, bei Diabetes und degenerativen Nierenerkrankungen (Lipoidnephrose), ferner bei Xanthomatosen. Das in jeder Zelle und in allen Säften vorhandene Cholesterin hat vielleicht dort weniger eine chemische als eine physiko-chemische Bedeutung, vor allem für die Zelloberfläche. Es teilt diese mit anderen Lipoiden und läßt sich vorläufig in seiner Eigenart noch nicht genau angeben. Sicher spielt es wohl für die Permeabilität der Zelloberflächen eine Rolle und zwar vielleicht als Antagonist des Lecithins. Der von WESTPHAL behauptete Einfluß auf den Blutdruck scheint mir noch nicht genügend bewiesen zu sein. Da man bei Herbivoren durch große Cholesterindosen

atheromatose Veranderungen erzielen kann wird von manchen Seiten eine Rolle dieses Fettstoffes auch fur die Entwicklung der menschlichen Arterio sklerose behauptet Wahrscheinlich handelt es sich aber ahnlich wie beim Kalk nur um eine sekundare Ablagerung in den aus ganz anderen Grunden primar degene rativ geschadigten Gefaßwanden Vermehrte Speicherungen finden auch in Neben nieren und Ovarien statt ohne daß deren Bedeutung bisher geklart ist

Kann der Organismus diesen wichtigen Fettstoff selbst herstellen? Diese Frage war lange strittig Heute ist sie dank den alteren Untersuchungen vor allem von THANNHAUSER sowie den neuesten mit der Isotopenmethode von SCHON HEIMER u Mitarb endgultig zu bejahen Wahrend es THANNHAUSER beim Menschen nicht gelang mit einer cholesterinarmen Ernahrung eine sichere langer dauernde positive Bilanz zu erzielen waren Hundeversuche beweisend BEUMER u LEHMANN ernahrten 2 Hunde gleichen Wurfs 4 Wochen lang cholesterinarm Beide zeigten eine negative Cholesterinbilanz d h es wurde mehr Cholesterin ausgeschieden als eingefuhrt Die Gesamtanalyse der getoteten Tiere auf Chole sterin ergab bei einer Zufuhr von 0 0655 und 0 0802 g einen Gehalt von 1 045 bzw 0 924 g d h einen etwa 30fach hoheren Betrag THANNHAUSER u JENKE be nutzten Gallenfistelhunde da die Gallensauren nach WINDAUS das gleiche Ring system wie das Cholesterin besitzen Bei cholesterinfreier Ernahrung wurden taglich in der Galle 0 7—1 5 g Gallensaure ausgeschieden Mengen die viel zu groß sind um aus Korperreserven gebildet zu werden *Sie mussen daher vom Orga nismus fortlaufend synthetisiert sein* Es kann keinem Zweifel unterliegen daß beim Menschen die Dinge genau so liegen doch ist hier der Beweis schwerer zu erbringen (vgl SCHALLY) da die Isotopenmethode hier schwer verwendbar ist

Fur ein besonders geartetes Sterin besteht allerdings eine Ausnahme das Ergo sterin das zu etwa 2% dem gewohnlichen Cholesterin anhaftet Es ist die inaktive Vorstufe des Ergosterals des Vitamins D

Bis auf das Ergosterin konnen demnach anscheinend auch *alle Lipoide vom Korper selbst gebildet werden nur fur die Cerebroside steht der allerdings außerordent lich schwer zu fuhrende Beweis noch aus* Wenn der Korper auch die Synthese durchzufuhren vermag so ist damit noch nicht bewiesen daß er es unabhangig von der Zufuhr immer in einem fur den Ablauf der Lebensfunktionen notwendigen Umfange tut Es ist schon moglich daß die weit verbreitete Ansicht daß die enorme Abnahme der geistigen Leistungsfahigkeit in Hungerszeiten vor allem in puncto Gedachtnis und Konzentrationsfahigkeit zum Teil auf eine ungenugende Versorgung des Gehirns mit den spezifischen Lipoiden zuruckzufuhren ist nicht ganz fehlgeht Der Minimalbetrag liegt sicher außerordentlich niedrig aber es laßt sich dafur kein Maß angeben ebensowenig wie fur den Optimalbedarf Er durfte aber mit den oben genannten Betragen fur Fette genugend mitgedeckt sein Großere Cholesterinmengen in der Nahrung wirken jedenfalls in Tierversuchen ungunstig und sind daher auch beim Menschen zu vermeiden

Die schon im Kriege einsetzende zunehmende Fettarmut der Nahrung legte den Gedanken nahe fur die Ernahrung zusatzlich *synthetische Fette* zu verwenden Die Versuche durch Oxydation von Paraffin Fettsauren herzustellen gehen schon auf HOFSTATTER (1854) zuruck Im ersten Weltkriege war im Prinzip das Problem schon gelost es fehlte aber das geeignete Ausgangsmaterial Bei der Benzinsynthese im FISCHER KROPSchen Verfahren in dem eine Kohlenwasserstoffsynthese aus Wasserlas mit Hilfe von Katalysatoren durchgefuhrt wird fallen im sogenannten Gatsch 9% hohere Kohlenwasserstoffe an die fur die Fettsynthese geeignt sind Da auch synthetisches Glycerin in genugender Menge zur Verfugung stand gelang es auf Grund der Initiative von A IMHAUSEN WITTEN der chemischen Groß industrie (Firma Henkel & Cie und J G F Markische Seifenindustrie) geeignete

synthetische Fette von C_{10}—C_{18} herzustellen [Zus bei G SCHILLER sowie LANG RANKE (Z)] Versuche von FLOSSNER OBERDISSE an unserer Klinik THOMAS u a (Lit bei FLOSSNER) zeigten daß solche Fette die fast ganz gesattigt sind und zu etwa gleichen Teilen gerade und ungerade C Ketten enthalten nicht nur vom tierischen und menschlichen Organismus verwandt werden sondern auch in Mengen bis etwa 50 g einen Teil des normalen Nahrungsfettes ersetzen konnen THOMAS und WEICHSEL machten allerdings gewisse Vorbehalte gegen die anfang lichen Praparate weil im Harne vermehrt Bernsteinsaure und hohere Dicarbon sauren auftraten aber die vervollkommneteren Fette zeigten diesen Mangel nicht mehr Die Ausnutzung der synthetischen Fette im Darm ist mit 92—94 % sehr gut Es kommt ebenso wie bei Normalfetten zu einer Steigerung des Blutfettes und Blutacetons sowie einer spezifisch dynamischen Grundumsatzsteigerung Abbau produkte in Gestalt von *Dicarbonsauren bis maximal 6%* bei unzweckmaßig großen das Allgemeinbefinden storenden Mengen und nicht ganz einwandfreien Praparaten erscheinen im Harne Bei langdauernder Darreichung sind wir über 50—80 g taglich nie hinausgegangen Bei solchen Mengen treten abgesehen von sehr darmempfindlichen Menschen keine Storungen ein auch nicht bei Magen darmkranken Ich selbst habe wie viele Hunderte von anderen Versuchs personen (FLÖSSNER) Jahre hindurch diese Fette zu mir genommen selbstver standlich immer neben Normalfetten Als Aufstrich aufs Brot eignen sie sich trotz ihres butterahnlichen Aussehens nicht wohl aber als Zusatz zu Gemusen Breien usw Sie haben den großen Vorteil der Haltbarkeit Ihr Geschmack ist ziemlich indifferent So war das Problem der synthetischen Fette theoretisch und praktisch gelost *wenn es auch an vereinzelten skeptischen Stimmen nicht fehlte* [vgl z B MEYER DORING (1949) dort auch weitere Literatur] Sie konnen einen Teil des normalen Nahrungsfettes ersetzen Dies ist auch die Ansicht von LANG RANKE (Z)

Da heute in Deutschland die Ernahrung glucklicherweise wieder normal ge worden ist hat die Frage der synthetischen Fette nur noch ein theoretisches Inter esse das in den letzten Jahren allmahlich erlischt

Auch der *Fetthaushalt wird mindestens soweit die Fettdepots in Betracht kommen zentralnervos gesteuert* Dafur sprachen schon klinische Beobachtungen wie der halbseitige Fettschwund und die cerebrale Fettsucht ferner die reichliche Nerven versorgung vieler Fettzellen mit marklosen wahrscheinlich sympathischen Fasern (DOGIEL WASSERMANN u a Lit bei RAAB) Den zwingenden Beweis erbrachten experimentelle Versuche von RAAB WERTHEIMER GRÜNTHAL u STRIECK (unter GRAFE) mit ihren Mitarbeitern So konnten GRÜNTHAL u STRIECK direkt durch iso lierte Hypothalamusverletzungen bei histologisch nachgewiesener intakter Hypo physe in mehreren Fallen eine echte schwere cerebrale Fettsucht mit typischer Stoff wechselsenkung erzeugen Das gleiche Krankheitsbild sah RAAB bei einer ziemlich isolierten Encephalitis des Tuber cinereums Die afferenten Bahnen fur das Depot fett verlassen das Ruckenmark in den oberen Brustsegmenten (WERTHEIMER RAAB) Über afferente Bahnen ist noch nichts Sicheres bekannt Auch der Lipoid stoffwechsel scheint vom vegetativen Nervensystem abhangig zu sein doch sind diese Verhaltnisse noch zu wenig und eindeutig untersucht

Literatur

1 Zusammenfassende Darstellungen

(Vgl auch die Zusammenstellung des vorigen Kapitels S 9ff)

ABDERHALDEN E Lehrbuch der physiol Chemie 5 Aufl 1923

BERG R Eiweißbedarf und Mineralstoffwechsel bei einfachster Ernährung Leipzig (1931)

BERTRAM F u A BORNSTEIN Das Eiweißminimum Handb d norm u pathol Physiol Bd 5 S 84 Berlin Springer 1928

CATHCART D The physiology of protein metabolism 2 Aufl London Longman Green & Co 1921 — McCOLLUM E V u H SIMMONDS Neue Ernährungslehre deutsch von E ASHER Berlin u Wien 1928
HOSSLIN H v Verdaulichkeit Bekömmlichkeit und Wirksamkeit unserer Ernährun 2 Aufl Berlin München Urban & Schwarzenberg 1948
LANG K Der intermediäre Stoffwechsel Berlin Göttingen Heidelberg Springer 1952
NEUBAUER O Intermediärer Eiweißstoffwechsel Handb d norm u pathol Physiol Bd 6 S 671 1928
OPPENHEIMER C Handb d Biochem 2 Aufl (1924—1927) und Erganzungswerk 1930—1934 Abschnitte von GOTTSCHALK STARLING u PINCUSSEN MAGNUS LEVY FURTH, CASPARI u STILLING ISAAC KOPFHAMMER
PFAU P Med Klin 13 249 (1946)
ROSE W C Physiologic Rev 18 109 (1938) — J of Biol Chem 148 457 (1943)

II Einzelarbeiten

a) Hinsichtlich Eiweiß

ABDERHALDEN E u Mitarb Z physiol Chem 78—96 (1912—1918) — ABDERHALDEN E Zit bei H v HOSSLIN (Z) — ACHELIS u H NOTHDURFT Pflugers Arch 241 651 242 200 (1939)
CHITTENDEN R Physiol economy in nutrition New York Stokes & Co 1904 — McCLELLAN SPENCER and FALK J of Biol Chem 93 419 (1936)
EDELSTEIN F u L LANGSTEIN Z Kinderheilk 20 112 (1919)
FISCHER E Untersuchungen uber Aminosauren Polypeptide und Proteine 1899—1906
FOLIN O Amer J Physiol 13 117 (1905)
GRAFE E u Mitarb Z physiol Chem 77—84 (1912—1914) — Dtsch Arch klin Med 114 448 (1915) — GRAFF E Die nervose Regulation des Stoffwechsels In OPPENHEIMERS Handb d Biochem 2 Aufl Erganzungswerk Bd 3 1935
HEINBECKER J of Biol Chem 80 461 (1928) 93 327 (1931) — HINDHEDE M Eine Reform unserer Ernahrung deutsch von G BARGUN Leipzig 1908
JANSEN W H Z klin Med 88 221 (1919)
KOCHER P A Dtsch Arch klin Med 115 106 (1914) — KRAUSS E Dtsch Arch klin Med 150 13 (1926) — KUHNAU I Ärztl Wschr 1946 H 1/2 S 161
LANDERGREN Skand Arch Physiol 14 112 (1903) — LANG K Klin Wschr 1944 H 24/25 S 865 — LAUSER K Dtsch Arch klin Med 146 323 (1926)
MACKENZIE G G and E V McCOLLUM Amer J Hyg 25 1 (1939) — MADDEN S C u Mitarb J Exper Med 74 277 (1943) 79 607 (1944) 82 77 (1945) — MENDEL L B Erg Physiol 11 418 (1911) — MICHAUD L Z physiol Chem 59 405 (1909) — MITCHELL H H and HAMILTON (Biochemistry of Amino Acids New York 1929 — MULLER F VON Dtsch med Wschr 1922 Nr 16 u 17
POTT zit bei H v HOSSLIN (Z) — PFLUGER E Pflugers Arch 30 98 (1891)
RAUSCH F Klin Wschr 1948 H 11/12 S 169 — ROSE C Z exper Med 94 579 (1934)
ROSE C u P BERG Munch med Wschr 1918 Nr 37 — RUBNER M Arch f Hyg 66 38 (1908)
SCHMITZ E Kurzes Lehrbuch der chemischen Physiol 4 Aufl S 68 Berlin Karger 1937 — SCHONHEIMER R and D RITTENBERG Physiologic Rev 20 218 (1940) — SCHONHEIMER R The dynamic state of Bodily constituens Cambridge Harward Univ Press 1942
SHERMAN H C J of Biol Chem 41 97 (1920) — SUSSKIND B Arch f Verd skrkh 45 364 (1929) 46 262 (1929) — Z exper Med 67 592 (1929) 72 119 (1930)
TERROINE Arch internat Physiol 98 101 (1927) — THOMAS C Arch f Anat u Physiol Physiol Abt 219 (1909) — THOMAS K Arch f Anat u Physiol Physiol Abt Suppl S 249 (1910)
VOIT C Physiologie des allgem Stoffwechsels und der Ernahrung In HERMANNS Handb d Physiol Bd 6 S 1 269 (1881)
WARBURG O Erg Physiol 14 253 (1914) — WEECH A A and E GOETTSCH Bull Johns Hopkins Hosp 63 181 (1938) 64 425 (1939) — WIPPLE and others J of Exper Med 67 675 (1938) 69 721 (1939) 73 571 (1941) 78 181 (1943)
ZISTERER Z Biol 53 157 (1910)

b) Hinsichtlich Kohlenhydraten

BEATTIE J Chemistry and Industry 104 1930 — BERNAUER K Grundzuge der Chemie und Biochemie der Zuckarten Berlin Springer 1933 — BLEIBTREU M Pflugers Arch 85 345 (1901)
FISCHLER F Physiol u Pathol der Leber 2 Aufl Berlin Springer 1926
KINBERG G Skand Arch Physiol 25 291 (1911)
SCHONDORFF B Pflugers Arch 99 191 (1903)
ZELLER Arch f Anat u Physiol Physiol Abt S 213 (1914)

c) H n Fe t n

APPEL H G G BEPOER W BOHM W K G SCHILLER Z phys ol Chem 260 158 (1940) — ARON H B ochem Z 9 1 1 18) 103 7 (19 0)
BANG J B ochem d Lipo de W sl I 1 Bergmann 1911 — BANSI, H W Die Man elfettsucht Med Vd 10 3J7 (194 P 7 AK A V M v BEZNÁK u J HAJDN Die Ernahrung 8 209 (1943) — BEUMER H F LEHMANN Z exper Med 3 274 (1973)
BLOCH C E Jber Kinderhe lk 89 4 1 13 — BORDENS Review of Nutrit on 9 Nr 4 (1948) — BROWN W P A I F I McQUARRIEN and G O BURR Proc Soc Exper B ol a Med 30 281 193 1 W P and others J Nutrit 16 511 (1938) — BURGER M Fette un 1 L po de d Han lb der all em Hamatol Berl n W en Urban & Schwarzenberg 1933 — BUR B RR J of B ol Ch m 86 587 (1930) 9 1 (1939)
CHRISTIANSEN J Arch f H g 118 133 McCLELLAN SPENCER and FALK J of Biol Chem 93 419 (1931
DRUMMOND I O J of Phys ol 4 3 9
ECKSTEIN H C Fat in nutrit on (1 50 1 d Nutr t on) J Amer Med Assoc 137 1 0 (1949) — ELVEHJEM J D 1 1 81 1 01 (1940) — EMMRICH P u E NEBE Z phys ol Chem 26 1 4 1 4
FELIX K u F SCHUTTE Zur I l y 1 1 F Ges I eferat auf dem 5 Kongr f inn Med Verh 8 191 (1949) — FINGERL B ocl em Z 3 265 (1911) 38 448 (191) FLOSSNER O Syntl et Fette Le pz g I A r B rth 1948
GOBEL Untersuchungen uber 1 S F 1 v Sp ngomyel in Ref Kl n Wschr 1948 H 13/14 S 299 GRAFE 1 F T AI Kl n Wschr 1929 1013 — GRAFE E Zur Frage des Fettminimum Ar I 1919 S 34 — CROER F v B ochem Z 97 311 (1918) — GRUNTHAL F N M A D F STRIECK Arcl exper Path u Pharmakol 145 35 (19 9)
HINDHEDE M Skand Arch I 1 ol 3 5 1919) — HOFSTÄDTER Lieb gs Ann 91 3 (1854) — HUME NUNN S EI M I EAN and SMITH B ochem c J 3 216 (1938) 33 7 9 (1940) 34 8 9 (1941
IMHAUSEN A Fette u Se fen 44 411 193 Chemikerztg 6 213 (1938)
KLENK E L po dosen Verh Ges V r Stoffwechselkrankh 14 Tag S 8 Stutt gart 1938 — KNACK u NEUMANN D med Wschr 191 901 — KNOOP F Hofme ters Be tr 6 150 (1905) — M K 7 F and McCOLLUM B ochem c J 33 93 (1939)
LUDWIG W Med zin Chem e IV S 0 Berl n 194
MAASE H ZONDEK D s H n erod m S 9 Le pz g Th me (1920) — MAIGNON F Ann Méd 7 980 (19 0) — MEYER D r o H H Kl n Wschr 1919 H /8 S 113
NOORDEN C VON u H SALO ION Ha db d Ernährungslehre Bl I Berlin Springer (19 0)
OBERDISSE K Z exper Med 114 60 (1944) — OSBORNE and MENDEL Feeding experiments w th i olated foodsub tan es Carn g Inst Publ Nr 1 6 1911 — J of Biol Chem 4 14 (19 0) — OVERTON H Stu l en uber Narkose Jena 1901
RAAB W Kl n Wschr 1934 8 P IN H I I ol Ges chtspunkte zur Ernahrung m Notze ten Vortrag Med Ges Gott ngen 31 194 Ref Dt cl med Wschr 1940 S 30 PURNER M F VON LEYDENS Handb d Ern hrungstherap e 2 Aufl Bd I S 43 (1903 S zungsber preuß Akad d Wissensch 384 (1 () und Z ammenfass Handb l z u. path l Phys ol Bl V S 134 (19 8)
CHALLY Erg inn Med 50 480 (1936) — SCHICK Fr inn Med 10 384 (1 Z. kin l rheilk 4 (1919) — SCHILLER C Z Leben m ttelunters 88 1 4 1 SCHONDORFF B Pfl gers Arch 99 191 (1903) — SKRAUP S F STRIECK u J Z physiol Chem 59 1 (1939) — S EILEY MacLEAN and NUNN B ochem c J (1938) 34 884 (1941)
THANNHAUSER, S J Dt ch Arch kl n Med 141 290 (19 3) — Lehrbuch Wechsels und d r Stoffwechselkra kl S 480 493 Munchen J F Bergmann 1929 HAUSER S J ENDERLEN u JENKE Arch exper Path u Pharmakol 13 308 (19 8) 13 131 (19 8) — Kl n W 1 r 19 50 — THOMA K u W med Wschr 1916 H 1—4 S 18 — TICI HBOFF A Z physiol Ch m 9
WAGNER K H Z phy ol Chem 2 153 (1940) — WERTHEIMER E 13 F 2 9 298 (19) — WESTPHAL A Dtscl Kongr f inn Med 19 TH. B olog cl er A f Um un l Abbau I r Aminosäuren Ref auf d m Med Verl S 1 5 1949 — WINDAUS A Hal ? S hrift Freiburg 190 bei THANNHAUSER
ZIEGELMAYER W Roh toff Fragen der de tschen Volksernährung Steinkopff 1936 — Ernährung des le t chen Volkes Aufl Dresd n u Le

4 Die Aufgaben der anorganischen Nahrstoffe

Wenn auch die Bedeutung der Mineralien fur die Ernahrung schon seit FORSTER (1873) – der Hunde die mit ausgelaugtem Fleische und nur 0 8% Asche ernahrt wurden bald sterben sah – erkannt wurde so hat sich doch die klassische Stoffwechselphysiologie von LAVOISIER bis RUBNER im allgemeinen mit den Problemen des anorganischen Stoffwechsels nur am Rande beschaftigt Der Hauptgrund war wohl der daß eine an organischen Nahrungsmitteln ausreichende Kost in der Regel auch genugende Mengen von anorganischen Nahrstoffen enthalt Dazu kam allerdings daß die methodischen und physikalisch chemischen Voraussetzungen fur ein fruchtbares Studium dieses Teils des Stoffwechsels erst seit einigen Jahrzehnten geschaffen sind

Der anorganische Stoffwechsel ist das weitaus komplizierteste Gebiet des gesamten Nahrstoffumsatzes Er umfaßt eine Fulle von Einzelstoffen die in engster Abhangigkeit voneinander stehen und zum Teil sehr vielseitige allgemeine und spezielle Aufgaben haben Trotz der großen Fortschritte von Chemie und physikalischer Chemie sind wir auch heute noch weit entfernt einen vollen Einblick in dies schwer uberschbare gewaltige Gebiet zu besitzen Vor allem sind die innigen Verflechtungen mit dem organischen Stoffwechsel noch in vieler Hinsicht ungeklart

Im Rahmen dieses Buches kann ich nur die allerwichtigsten Tatsachen bringen und verweise im ubrigen auf die zusammenfassenden allerdings zum Teil alteren Darstellungen der Lehr und Handbucher von L LOEB P MORAWITZ u W NONNENBRUCH (Z) GOLLWITZER MEIER (Z) HEUBNER MEYER BISCH (Z) M B SCHMIDT (Z) KLINKE BURGER CANTOROW LANG u RANKE sowie die monographischen Darstellungen von ALBU u NEUBERG BERG (Spurenelemente) und KLINKE (Z) (1931) THANNHAUSER (Z) und hinsichtlich der Physikalisch chemischen Grundlagen auf HOBER (Z) SCHADE (Z) MICHAELIS (Z) EICHWALD u FEDOR (Z) Berucksichtigt seien in meiner Darstellung im allgemeinen nur die Verhaltnisse beim Menschen

Die biologische Bedeutung der Salze ist eine ganz verschiedene je nachdem sie wie etwa Arsen und Eisen Jod und andere organisch gebunden oder in rein anorganischer Form zur Wirkung kommen Entscheidend fur die biologische Reaktion ist die Frage der Dissoziation d h die Fahigkeit als freies Ion aufzutreten wie es z B der Fall ist wenn durch eine waßrige Losung von Salzsaure der elektrische Strom hindurchgeschickt wird Dann scheidet sich an der Eintrittsstelle des Stromes (Anode) freies Chlor an der Austrittsstelle (Kathode) freier Wasserstoff ab Diese Fahigkeit den elektrischen Strom zu leiten und in charakteristischer Weise nach der Anode oder Kathode zu wandern hat FARADAY veranlaßt solche Stoffe *Elektrolyte* zu nennen Da er weiter nachweisen konnte daß bei diesem Leiten und Wandern die Bestandteile des gelosten Stoffes tatsachlich mit bestimmten Mengen Elektrizitat sich laden und sie verschieben (z B der Wasserstoff positive Elektrizitat von der Anode zur Kathode das Chlor negative von der Kathode zur Anode) so hat er diesen elektrisch geladenen Atomen oder Molekulen den Namen Ionen (ἰών von εἶμι = gehend) gegeben haben sie positive Ladung die an der Kathode deponiert wird so spricht man von Kationen wie Cl^- bei *negativer Ladung die zur Anode wandert* von Anionen (Na^+ K^+)

Elektrolytische Zersetzung ist also Voraussetzung fur die Leitung des Stromes und den Zerfall in positiv und negativ geladene Teilchen Je starker eine Salzlosung elektrolytisch dissoziiert ist um so starker ihre biologische Wirksamkeit

Elektrolystoffwechsel ist aber nicht identisch mit Mineralstoffwechsel sondern umfaßt nur einen Teil von ihm wenn auch den größten und physiologisch wichtigsten

Wie wir es auch im organischen Stoffwechsel sahen haben die Salze speziell die Elektrolyte gemeinsame Aufgaben in denen sie sich weitgehend vertreten konnen und Sonderaufgaben die nur das einzelne Salz erfullen kann und fur die auch hier wieder das Minimumgesetz gilt

Die im menschlichen Organismus vorkommenden Aschenbestandteile sind Natrium Kalium Magnesium Calcium Eisen Phosphor Schwefel Chlor Jod dazu kommen noch kleinste Mengen von Fluor und Silicium Lithium Bor Mangan Arsen Brom und Kobalt von Kupfer Zink bei niederen Tieren auch von Aluminium und Vanadium Fraglich sind Arsen Chrom Gold Molybdan Nickel Titan Radium Uran Zinn

Diese lange Aufzahlung und die kaum ubersehbare Fulle von Moglichkeiten wie diese Aschebestandteile sich miteinander und mit organischen Stoffen verbinden konnen zeigt zur Genuge welche ungeheuer komplizierten Probleme der Mineralstoffwechsel aufgibt

Gemeinsam ist allen wichtigeren d h in großeren Mengen vorkommenden Salzen die Aufgabe das zum ungestorten Ablauf der Lebensvorgange notige physikalisch chemische Milieu des Korpers konstant zu erhalten Die wichtigsten Faktoren sind dabei die H Ionenkonzentration und die Isotonie von Blut und Gewebe ferner fur gewisse kolloidchemisch und biologisch wichtige Ionen $\left(K\ Ca\ \frac{Na}{Ca}\ \frac{Na}{K}\right)$ das Ionengleichgewicht

Die *H Ionenkonzentration* des venosen Blutes ist = 7 35 (7 29 — 7 42) des arteriellen Blutes = 7 45—7 23 des lebenden Gewebes wohl etwa 6 8 wobei in den Zellen selbst je nach ihrer Tatigkeit vorubergehend auch erhebliche Abweichungen vorkommen konnen (vgl vor allem MICHAELIS (Z) Diese Werte werden mit pH bezeichnet und bedeuten aus Zweckmaßigkeitsgrunden eingefuhrt den umgekehrten Logarithmus der Wasserstoff Ionenkonzentration

Diese Konzentrationen sind gewohnlich im Organism is sehr niedrig Ist in einer Flüssigkeit soviel H vorhanden wie einer 1/10000000 Normallosung entspricht so wird dies zur Vermeidung der vielen Nullen mit der Potenz 10 $^{-7}$ geschrieben logarithmiert ergibt dies log H —7 der umgekehrte Logarithm —log H H 7 wird pH genannt

Die genannten Zahlen liegen dem pH des reinen Wassers (= 7 0) nahe sind aber wenigstens im Blute etwas nach der alkalischen Seite verschoben im Gewebe wohl eher nach der sauren Die selbst in pathologischen Fallen wie z B im Coma diabeticum nur selten durchbrochene offenbar fur die Aufrechterhaltung des Lebens auf die Dauer absolut notwendige Konstanz wird durch Puffersubstanzen (vor allem Carbonate und Eiweißkorper) ferner Atemmechanik und Nierentatigkeit eventuell besondere intermediare Umsetzungen wie NH_3 Bildung usw aufrecht erhalten An allen diesen Vorgangen sind anorganische Salze vor allem solche der Kohlensaure und der Phosphorsaure die wegen ihrer Zwei bzw Dreiwertigkeit sehr verschiedenartige Salze mit sehr verschiedenem starkem H Ionengehalt bilden konnen in erster Linie beteiligt Besonders eignet sich dafur die Kohlensaure die als nahezu indifferentes CO_2 H_2CO_3 also als leichte Saure ferner als $NaHCO_3$ und Na_2CO_3 (also in Form eines schwachsauren und alkalischen Salzes) auftreten kann Die Tatsache daß die Kohlensaure fluchtig ist und je nach dem Erregungszustand des Atemzentrums das nach WINTERSTEINs Regulationstheorie seinerseits in seiner Erregbarkeit von der Wasserstoffzahl der umpulenden Korperflussigkeit bzw des Atemzentrums selbst und der Durchlassigkeit fur die die Reaktion bestimmenden Bestandteile abhangt vermehrt oder vermindert

abgegeben werden kann (Zusammenfassung bei H STRAUB) bringt ungeheuer feine Regulationsmoglichkeiten mit sich die vom Organismus weitgehend ausgenutzt werden

Auch der *osmotische Druck* zeigt eine weitgehende Konstanz d h die Gesamtsumme der im Blutserum gelosten Ionen und Molekule ganz unabhangig von ihren sauren oder alkalischen Valenzen ist stets annahernd die gleiche Wie empfindlich schon kleine Schwankungen hier wirken zeigen die Versuche von J LOEB und WARBURG bei Einzelligen Als leicht und einfach zu bestimmendes Maß fur den osmotischen Druck dient die Gefrierpunktserniedrigung Diese betragt nach HAMBURGER im normalen Blute $\Delta = -0\ 526$ und ist abhangig von der Gesamtzahl der in der Flussigkeit gelosten Ionen und Molekule je großer diese ist um so mehr entfernt sich der Gefrierpunkt von 0 dem Gefrierpunkt des reinen Wassers

Anderungen des osmotischen Druckes d h also von Δ wirken nicht so deletar wie Verschiebungen der H Ionenkonzentration Schon beim Normalen zeigen sich nach Wasser oder Salzzufuhr unter Umstanden gewisse Schwankungen großer werden sie vor allem nach oben bei gewissen Formen der Niereninsuffizienz deren Starke in gewissem Sinne in den Anderungen von Δ sich außert so daß hier diagnostisch wertvolle Kriterien vorliegen (vgl vor allem v KORANYI)

Die physiologische Wirkung der Elektrolyte beruht auf drei Eigenschaften erstens der elektrischen Ladung ihrer Ionen zweitens auf ihrer Wirkung auf die Eigenschaften des Losungsmittels (lyotrope Wirkung) und schließlich auf der chemischen Eigenart ihrer Ionen

Außer den elektrolytisch dissoziierten Salzen spielen vor allem fur das physikalisch chemische Milieu des Korpers noch die sogenannten Kolloide die mit ihnen *in engster Wechselwirkung stehen* eine wichtige Rolle

Nach TH GRAHAM der zuerst die Gesetze der Diffusion auffand versteht man darunter die nicht dialysierbaren Stoffe in einer waßrigen Losung wahrend die durch die Trennungsmembran hindurchgehenden Stoffe Krystalloide genannt werden Wahrend die letzteren einen starken osmotischen Druck ausuben ist das bei den Kolloiden nur in geringem Maße der Fall Sie konnen sowohl positiv wie negativ elektrisch geladen sein Entgegengesetzt geladene Teilchen fallen sich gegenseitig aus Eine scharfe Trennung zwischen Kolloiden und Krystalloiden laßt sich nur hinsichtlich ihrer Teilchengroße durchfuhren Je großer die Teilchen um so schwerer die Dialyse Die Kolloide konnen sowohl gelost (Solzustand) wie ungelost sein (Gelzustand) Beide Zustande konnen teils reversibel teils irreversibel ineinander ubergehen Die Kolloide konnen sich an bestimmten Stellen anreichern (Adsorption) und wechselnde Mengen Wasser aufnehmen (Hydratation) Biologisch wichtig ist außerdem ihr elektrischer Zustand Bei Verlust der elektrischen Ladung geht das Sol in das Gel uber d h es kommt zur Ausflockung Es ist das der sogenannte isoelektrische Punkt Fur die Funktion der Zelle spielen die Kolloide d h ihr Dispersionszustand eine sehr wichtige Rolle Besonders gilt das fur die Proteine die wichtigsten und großten Kolloide Der Dispersitatsgrad wird durch Anionen und Kationen eventuell auch bei Eiweißkorpern durch undissoziierte Salze beeinflußt Da der Kolloidzustand der Zelle fur den normalen Ablauf der Lebensvorgange konstant erhalten werden muß so sind Einrichtungen getroffen die Abbaustoffe abfangen und so den optimalen Dispersionszustand aufrechterhalten Man nennt sie auch hier Puffersubstanzen

Nach diesem kurzen Uberblick uber die allgemeinen physikalischen und chemischen Aufgaben der Mineralstoffe soll jetzt auf die chemische Sonderbedeutung der wichtigsten Einzelstoffe eingegangen werden Wie weit diese zunachst gewichtsmaßig eine Rolle spielen ergibt sich aus der folgenden Analyse des Menschenkorpers von VERNADSKY (Tab 19)

Die Tabelle 19 zeigt, wie gering die Mengen der im Körper vorkommenden Mineralen gegenüber den organischen Substanzen ist. Die in die Tabelle nicht aufgenommenen Spurenelemente machen in ihrer Gesamtheit nur etwa 1/4% des Körpers aus. Das Gesamtaschengewicht des erwachsenen Menschen wird mit etwa 3 kg angegeben [HEUBNER (Z)].

Tabelle 19

	Gewicht		Gewicht
Sauerstoff	65,04	Kalium	0,27
Kohlenstoff	18	Natrium	0 [illegible]6
Wasserstoff	10,0	Chlor	0 [illegible]
Stickstoff	3,1	Schwefel	0 [illegible]1
Calcium	1,40	Magnesium	0,04
Phosphor	0,80	Arsen	0,0[illegible]

Unter den Mineralstoffen steht das *Natrium* in Verbindung mit dem Chlor als Kochsalz nach Menge und Bedeutung in der Ernährung an 1. Stelle. Natrium steht mit den Kationen Cl und K im konstanten Verhältnis 100 : 2 : 2. Diese Relation wird vom Körper mit großer Zähigkeit festgehalten (Ionome *Schades*). Na, Cl und K haben im Körper 4 wichtige Aufgaben: 1. die Aufrechterhaltung einer normalen Wasserbilanz und Verteilung, 2. die Aufrechterhaltung eines normalen osmotischen Drucks, 3. die Aufrechterhaltung eines normalen Säure-Basengleichgewichts, 4. die Aufrechterhaltung einer normalen Muskelerregbarkeit. Kochsalz ist das Salz, das im Körper in größter Menge vorhanden ist. Das Blut enthält 0,56%.

Bei freigewählter Kost werden dem Menschen im allgemeinen täglich etwa 5—20 g Kochsalz zugeführt, der Minimalbedarf liegt wesentlich niedriger bei etwa 2—3 g täglich. Absoluter Kochsalzmangel der Kost führt bei Hunden nach mehreren Monaten zum Tode, wahrscheinlich durch Verlust der osmotischen Regulationsfähigkeit. In der sogenannten salzfreien Kost des Menschen, wie sie bei Hypertonie und den meisten Nierenkrankheiten angewandt wird, sind immer noch 1—2 g NaCl enthalten, da sie aus der Kost schwer zu entfernen sind. Une azotémie par manque de NaCl, wie BLUM sie zuerst beschrieben hat und viele andere sie dann bestätigten, tritt dabei nicht ein, wohl aber kann es dazu bei schweren akuten NaCl-Verlusten des Körpers wie bei profusem Erbrechen stark sauren Mageninhaltes, hohem Darmverschluß, Durchfällen usw. kommen.

Aus der Tatsache, daß kochsalzarme Kost bei Nieren-, Kreislauf- und Hautkrankheiten günstige therapeutische Wirkungen entfaltet, kann keineswegs geschlossen werden, daß NaCl, wie die Naturheilkunde es tut, für den gesunden Organismus ein Gift ist. Im Gegenteil, zahlreiche Versuche an Tieren der verschiedensten Art und auch am gesunden Menschen mit langer Darreichung sehr großer Kochsalzgaben haben immer wieder ihre Unschädlichkeit erwiesen. Die Regulationsbreite des Organismus beim NaCl-Haushalt ist ganz besonders groß, so daß sich fast auf jedem Niveau ein Gleichgewicht herstellen läßt, wenn die Depots, die zu 75% in der Haut, in 2. Linie in Leber und Muskel sich befinden, entsprechend herangezogen werden. Daß übergroße Mengen von NaCl, etwa 30—50 g auf einmal, Schädigungen mit sich bringen, daß große Mengen intravenöser hypertonischer Kochsalzlösungen eben so wie etwa 400 g oral sogar tödlich wirken, ist selbstverständlich.

Eine besondere Stellung nimmt das merkwürdige Kochsalzfieber bei Tieren ein. Trotz der kleinen Mengen, die es Säuglingen eventuell schwer Kachektischen

schon auslosen konnen scheinen doch absolute Sterilitat der Injektionen voraus gesetzt osmotische Storungen eine wichtige Rolle zu spielen (Näheres uber NaCl und seine Bedeutung in der Klinik bei GLATZEL)

Fur die Praxis wichtiger ist die Frage ob dauernder chronischer Kochsalzentzug beim Menschen Gefahren mit sich bringt Na und Cl sind zweifellos jedes fur sich lebenswichtig aber es ist nicht sicher erwiesen wie weit das auch fur die Verbindung von beiden Ionen gilt Monatelang durchgefuhrte kochsalzfreie Kost fuhrt nach STOHR beim Gesunden zu Unlustgefuhlen und verminderter Leistungsfahigkeit Auch sind bei intensiver korperlicher Arbeit in großer Hitze die NaCl Verluste im Schweiß von 5—10 g taglich keineswegs gleichgultig (LEHMANN) Es konnen dabei Hitzekrampfe auftreten die durch Kochsalzzufuhr rasch beseitigt werden Be merkenswert ist auch daß bei marschierenden Soldaten Kochsalzzulagen von 2 g die Leistungsfahigkeit steigern (CASSINIS) Durch Bilanzen hat man festgestellt daß der Organismus von seinem etwa 120 g großen Chlorvorrat etwa $^1/_2$ verlieren kann *ohne daß es zu Storungen kommt*

Vielfach erortert ist auch die Frage ob es bei chronischer Kochsalzarmut der Kost zu einer Anaciditat kommt Die Zunahme dieser Storung wahrend des ersten Weltkrieges sprach schon sehr stark in diesem Sinne (MOLLNAR u HETENYI) Nach dem zweiten Weltkriege war das gleiche der Fall Die Selbstversuche von JAKLE mit nur 23 Tagen ungesalzener Kost sind nicht geeignet eine Entscheidung dieser Frage zu bringen Trotzdem die Salzsaureproduktion im Magen weitgehend autonom ist ware doch eine gewisse Abhangigkeit von der Salzzufuhr und vor allem der Fullung der Depots sehr wohl denkbar Zur Behandlung einer Superacid itat scheint eine kochsalzarme Kost sich nicht zu eignen Zum mindesten muß sie mit haufigen Magenspulungen kombiniert werden (BURGER Z)

Sowohl Na wie Cl sind echt ional in den Korperflussigkeiten gelost Das Koch salz kann sowohl trocken wie feucht gespeichert werden Wasser und Kochsalz bewegungen gehen weitgehend parallel miteinander Im allgemeinen kann man sagen daß 1 g retiniertes Kochsalz ungefähr 100 g Wasser im Korper zuruckhalt Aber die Parallelitat ist keine strenge Dies geht schon aus der erwahnten Mog lichkeit einer trockenen Speicherung von NaCl hervor dann aber auch aus der Tatsache daß je nach Bedarf des Organismus hinsichtlich des Saurebasen haushaltes Na und Cl einmal gemeinsam osmotisch ein andermal als getrennte Ionen verwendet werden

Die Beziehungen des Kochsalzes zu dem organischen Nahrstoffwechsel sind vorlaufig noch ungenugend geklart Aus den muhsamen Untersuchungen von C OEHME weiß man daß Kochsalzzulagen zu einer eiweiß und ionenreichen *Kost zu Petentionen von Ca und P fuhrt wahrend eine eiweißarme Kost sich* um gekehrt verhalt Bekannt ist ferner das schon erwahnte *Ansteigen des Rest N bei* extremem Kochsalzmangel das auf NaCl Zufuhr prompt zuruckgeht Bei Cl Armut des Blutes steigt gewohnlich auch der Blutzucker (NI)

Auch Grundumsatzerhohungen nach subcutanen Gaben physiol NaCl Losung sind beschrieben nicht nur beim echten Kochsalzfieber (FREUND u GRAFE) sondern auch ohne solches (CASTEX) Aus diesen wenigen Tatsachen laßt sich vor laufig noch kein Bild gewinnen in welcher Abhangigkeit unter physiologischen Verhaltnissen organischer und Kochsalzstoffwechsel voneinander stehen Ein Einblick in die schwer faßbaren intermediaren Beziehungen ist uns erst recht noch verwehrt

Auch fur den Kochsalzstoffwechsel gibt es eine zentral nervose Regulation wenn sich auch gewiß die Bewegungen und Schicksale des NaCl oder seiner ein zelnen Komponenten in den Korperflussigkeiten und Geweben meist autonom

nach chemischen und physicochemischen Gesetzen abspielen Ein Zentrum liegt am Boden des 4 Ventrikels Doch sind auch andere Stellen im Gehirn und Oblongata beschrieben von denen sich Einwirkungen auf Blut oder Urinkochsalz erzielen lassen (Lit bei E GRAFE) Adaquater Reiz ist wohl der Blutkochsalzgehalt Die efferenten Bahnen verlaufen wahrscheinlich im Sympathicus zur Leber und Haut als Speicher sowie Niere Darm und Schweißdrusen als Ausscheidungsorganen

Das *Calcium* hat im Organismus 4 Hauptaufgaben 1 die Aufrechterhaltung einer normalen Zellmembranpermeabilitat 2 die Aufrechterhaltung einer normalen neuromuscularen Erregbarkeit 3 die Ermoglichung der Blutgerinnung 4 die Knochenbildung Seine Rolle fur den Wasser und Saurebasenhaushalt ist nur von untergeordneter Bedeutung

Die erste Hauptaufgabe ist die allgemein biologisch wichtigste [Zusammenfassendes bei HOBER (Z)] Die Durchlassigkeit der Zellmembranen wird durch eine Stabilisierung des Kolloidsystems in der Zelle herbeigefuhrt oder aufrechterhalten was bei Entzundungsprozessen die fast stets mit einer vermehrten Permeabilitat einhergehen von großter Bedeutung ist Das Calcium ist auf diesem Gebiete der Antagonist von Na und K die entgegengesetzt wirken d h die Durchlassigkeit der Zellmembran erhohen und die Kolloide dispergieren Von der gegenseitigen Ausbilanzierung dieser 3 Ionen vor allem von Kalium und Calcium hangt sehr wesentlich der Stoffaustausch zwischen Gewebe und Umgebungsflussigkeit d h also auch die Ernahrung der Zelle ab (Naheres in der Monographie von CANTAROW (Z)] Ähnlich ist der Antagonismus bei der neuromuscularen Erregbarkeit Calciumionen setzen die Erregbarkeit herab nicht nur bei Skeletmuskel und willkurlichem Nervensystem sondern auch bei der glatten Muskulatur und dem vegetativen Nervensystem Am Herzen wirken sie wie ein Sympathicusreiz Die Wirkung erstreckt sich dabei auf samtliche Gewebe einschließlich Gefäßen Reizleitungssystem und Nervenversorgung

Die allgemeine neuromuskulare Erregbarkeit hinsichtlich ihrer Abhangigkeit von den Elektrolyten wird zweckmaßig durch folgenden Quotienten zur Darstellung gebracht (A CANTAROW)

$$\text{Reizbarkeit} = \frac{(Na) + (K)}{(Ca) + (Mg) + (H)}$$

Aus dieser Formel ist ersichtlich daß neben Ca auch Magnesium und H Ionen herabsetzend wirken Bei der Blutgerinnung ist ionisierter Kalk zur Bildung des Thrombins aus seinen inaktiven Vorstufen notwendig doch kann er darin in gewissem Umfange durch Magnesium Barium und Strontium ersetzt werden 99% des Calciumbestandes sitzt im Skeletsystem

Der Kalkbedarf des Organismus wird leicht durch die gewohnliche Kost gedeckt da er relativ sehr niedrig ist Nach CANTAROW betragt er fur den Erwachsenen minimal 0 45—0 50 g oder 7—8 mg kg taglich Um sicher zu gehen ist es zweckmaßig ihn noch 50% hoher anzusetzen entsprechend 1 0—1 2 g CaO (RUBNER) HORNEMANN empfiehlt 1 5—1 7 g wesentlich hoher und sicher wohl zu hoch geht TIGERSTEDT mit 3—6 g Das amerikanische National Research Council empfiehlt folgende Mengen taglich 0 8 g fur Erwachsene 1 0 g fur Kinder unter 10 Jahren 1 2 g für Jugendliche und 2 0 g fur stillende Mutter Ähnlich lauten die Angaben von G STEARNS (Council of food and nutrition)

Ca wird nur zum kleinsten Teil als CaO sondern meist als mehr oder weniger schwer losliches Salz anorganischer und organischer Sauren [$Ca_3(PO_4)_2$ $CaCO_3$ oxals Kalk usw] in der Nahrung aufgenommen Die Resorptionsverhaltnisse im Darm sind daher sehr ungunstig Selbst der Saugling vermag aus der Muttermilch

schon auslo en konnen scheinen doch absolute Sterilitat der Injektionen voraus gesetzt osmotische Storungen eine wichtige Rolle zu spielen (Naheres uber NaCl und seine Bedeutung in der Klinik bei GLATZEL)

Fur die Praxis wichtiger ist die Frage ob dauernder chronischer Kochsalzentzug beim Menschen Gefahren mit sich bringt Na und Cl sind zweifellos jedes fur sich lebenswichtig aber es ist nicht sicher erwiesen wie weit das auch fur die Verbindung von beiden Ionen gilt Monatelang durchgefuhrte kochsalzfreie Kost fuhrt nach STOHR beim Gesunden zu Unlustgefuhlen und verminderter Leistungsfahigkeit Auch sind bei intensiver korperlicher Arbeit in großer Hitze die NaCl Verluste im Schweiß von 5—10 g taglich keineswegs gleichgultig (LEHMANN) Es konnen dabei Hitzekrampfe auftreten die durch Kochsalzzufuhr rasch beseitigt werden Be merkenswert ist auch daß bei marschierenden Soldaten Kochsalzzulagen von 2 g die Leistungsfahigkeit steigern (CASSINIS) Durch Bilanzen hat man festgestellt daß der Organismus von seinem etwa 120 g großen Chlorvorrat etwa $^1/_2$ verlieren kann ohne daß es zu Storungen kommt

Vielfach erortert ist auch die Frage ob es bei chronischer Kochsalzarmut der Kost zu einer Anaciditat kommt Die Zunahme dieser Storung wahrend des ersten Weltkrieges sprach schon sehr stark in diesem Sinne (MOLLNAR u HETENYI) Nach dem zweiten Weltkriege war das gleiche der Fall Die Selbstversuche von JAKLE mit nur 23 Tagen ungesalzener Kost sind nicht geeignet eine Entscheidung dieser Frage zu bringen Trotzdem die Salzsaureproduktion im Magen weitgehend autonom ist ware doch eine gewisse Abhangigkeit von der Salzzufuhr und vor allem der Fullung der Depots sehr wohl denkbar Zur Behandlung einer Superacid itat scheint eine kochsalzarme Kost sich nicht zu eignen Zum mindesten muß sie mit haufigen Magenspulungen kombiniert werden (BÜRGER Z)

Sowohl Na wie Cl sind echt ional in den Korperflussigkeiten gelost Das Koch salz kann sowohl trocken wie feucht gespeichert werden Wasser und Kochsalz bewegungen gehen weitgehend parallel miteinander Im allgemeinen kann man sagen daß 1 g retiniertes Kochsalz ungefahr 100 g Wasser im Korper zuruckhalt Aber die Parallelitat ist keine strenge Dies geht schon aus der erwahnten Mog lichkeit einer trockenen Speicherung von NaCl hervor dann aber auch aus der Tatsache daß je nach Bedarf des Organismus hinsichtlich des Saurebasen haushaltes Na und Cl einmal gemeinsam osmotisch ein andermal als getrennte Ionen verwendet werden

Die Beziehungen des Kochsalzes zu dem organischen Nahrstoffwechsel sind vorlaufig noch ungenugend geklart Aus den muhsamen Untersuchungen von C OEHME weiß man daß Kochsalzzulagen zu einer eiweiß und ionenreichen Kost zu Retentionen von Ca und P fuhrt wahrend eine eiweißarme Kost sich um gekehrt verhalt Bekannt ist ferner das schon erwahnte Ansteigen des Rest N bei extremem Kochsalzmangel das auf NaCl Zufuhr prompt zuruckgeht Bei Cl Armut des Blutes steigt gewohnlich auch der Blutzucker (NI)

Auch Grundumsatzerhohungen nach subcutanen Gaben physiol NaCl Losung sind beschrieben nicht nur beim echten Kochsalzfieber (FREUND u GRAFE) sondern auch ohne solches (CASTEX) Aus diesen wenigen Tatsachen laßt sich vor laufig noch kein Bild gewinnen in welcher Abhangigkeit unter physiologischen Verhaltnissen organischer und Kochsalzstoffwechsel voneinander stehen Ein Einblick in die schwer faßbaren intermediaren Beziehungen ist uns erst recht noch verwehrt

Auch fur den Kochsalzstoffwechsel gibt es eine zentral nervose Regulation wenn sich auch gewiß die Bewegungen und Schicksale des NaCl oder seiner ein zelnen Komponenten in den Korperflussigkeiten und Geweben meist autonom

Rachitis Überdosierung von Vitamin D die nur experimentell herbeigeführt werden kann wirkt sich genau wie der Hyperparathyreoidismus aus die Knochen werden entkalkt die P Werte steigen im Blute an und es kommt zur Calcinose der Organe Die feinen engeren Beziehungen zwischen den beiden großen die Knochen verkalkung regulierenden Faktoren und noch ebenso unklar wie Art und Phase ihrer Eingriffe in den Vorgang selbst

Außer den normalen Ca Ablagerungen in den Knochen gibt es auch pathologische Retentionen Kalk ist der große Totengräber im Körper Überall da wo im Körper Gewebe zugrunde geht oder Flüssigkeiten stagnieren kommt es zu Kalkdepositionen seien es Lymphdrüsen Thromben periarticulares Bindegewebe oder Gefäße Daneben gibt es noch das schwere Krankheitbild der Calcinosis universalis der sogenannten Kalkgicht (vgl das letzte Kapitel dieses Buches) Starke Kalkverluste entstehen im Hunger bei der Osteomalacie und der Kriegsosteopathie sowie bei Unterernährung zustand in jeder Art

Die Knochenbildung stellt nur eine der großen Aufgaben der Phosphorsäure im Organismus dar

Ihre leichte Veresterbarkeit empfiehlt sie ganz besonders für allgemeine intermediäre Stoffwechselvorgänge

Phosphorylierungs und Dephosphorylierungsprozesse finden überall im Organismus statt vor allem im Darm in der Leber und den Muskeln Ohne sie ist ein normaler Ablauf weder des Fett noch des Kohlenhydratstoffwechsels möglich Ungenügende Zufuhr bei Tieren macht schwere Ausfallserscheinungen [Lit bei LANG PAYKE (Z) S 181] Junge Ratten sterben gewöhnlich nach wenigen Wochen an allgemeiner Cachexie

Langdauernde Bilanzversuche allerdings mit normalen Mengen von etwa 3 0 P/die liegen von H HEINDL (1 Jahr) und F ATZLER u Mitarb (8 Monate) vor Die Bilanz war mit den genannten Mengen praktisch ausgeglichen zeigte aber im Verlauf große wellenförmige Schwankungen die vielleicht durch klimatische Faktoren bedingt sind

Phosphatmangelzustände kommen beim Erwachsenen kaum vor da die normale Ernährung immer genügend Phosphor enthält Dagegen kann es beim wachsenden Organismus in Verbindung mit anderen Mangelzuständen zur Rachitis kommen

Auch bei der Muskelaktion spielen Phosphorylierungen und Dephosphorylierungen eine große Rolle wenn sie in den feineren Details auch noch weitgehend unbekannt sind

Sicher ist nach den Untersuchungen von G EMBDEN ED GRAFE u P SCHMITZ sowie neuerdings R EHRENBERG daß nach Zusätzen von wenigen Gramm Phosphat zur übrigen Nahrung die Leistungsfähigkeit der Muskulatur bis zu 20 % ansteigen kann Ähnliches gilt in manchen Versuchen auch für die geistige Tätigkeit Als Präparat empfahl EMBDEN das Recresal Ferner ei das Candiolin das Calciumsalz der Fructose die Phosphorsäure genannt Als Ursache der günstigen Wirkung dachte EMBDEN an verbesserte Ökonomie

Nachprüfungen von ATZLER u a sahen nur in einzelnen Fällen günstige Wirkungen Sicher ist daß intensive Muskelarbeit einen vermehrten Phosphatbedarf bedingt (G EMBDEN u ED GRAFE A SZAKALL)

Eng vergesellschaftet im Stoffwechsel mit dem Calcium ist das *Magnesium* Es ist gleichfalls überall im Gewebe und in den Körperflüssigkeiten vertreten besonders stark in Knochen (0 5—0 7 % der Asche) und Muskeln Merkwürdigerweise verhindert es im Überschuß gegeben sowohl in vivo wie in vitro die Calcifikation ist also in dieser Richtung ein Antagonist des Calcium Es spielt gleichfalls eine Rolle bei der Muskel und Nervenerregbarkeit und zwar hier als Synergist des Calciums

nur 50—70%, aus der Kuhmilch sogar nur 30—35% des Ca-Gehaltes zu resorbieren. Selbst ursprünglich leichter lösliche Verbindungen lagern sich im Darm sehr leicht in schwer oder unlösliche, wie Ca-Seifen usw., um. Ein kleiner Teil des Kalkes wird möglicherweise ional unter günstigen Reaktionsverhältnissen im oberen Dünndarm aufgesogen, der Hauptteil wohl in komplexer Bindung mit Gallensäure (HEESE, PETERSEN). Auch das Vitamin D scheint auf vorläufig noch unbekannte Weise einen Einfluß auf die Größe der Resorption auszuüben, während für den Phosphor das wohl nicht gilt. Große Ca-Zufuhr verschlechtert wahrscheinlich die P- und Fettbilanz. Die Ca-Konzentration im Blut beträgt ungefähr 10 mg % (9—11,5), im portalen Blut ist sie mit 11—12 mg % etwas höher. Der Hauptteil ist an Phosphate gebunden. Die Löslichkeit hängt dabei von günstigen chemischen und physicochemischen Faktoren der übrigen Blutbestandteile ab. Sehr hohe intravenöse und orale Ca-Mengen führen zu einer Ausfällung des Blutkalks und dann zu einem schweren, zuerst von HEUBNER beschriebenen Vergiftungsbilde der Taumellähmung.

Die Verwendung des resorbierten Kalkes im Körper ist hauptsächlich abhängig von der Anwesenheit von Phosphaten, Vitamin D sowie der Funktion der Epithelkörperchen. Damit kommen wir zur Hauptaufgabe des Kalks im Körper, nämlich der Knochenbildung. Hierzu ist die Gegenwart von genügend P in der Nahrung erforderlich.

Wie steht es mit der Bedeutung der *Phosphorsäure* im Organismus? Der tägliche Bedarf des erwachsenen Menschen wurde von RUBNER wohl zu hoch auf 4,47 g entsprechend ca. 12—14 mg/kg, von SHERMAN mit 0,88 g angegeben. Das National Research Council verlangt folgende Mengen täglich: 0,9 g für Erwachsene, 1,3 g für Kinder, 1,5 g für Gravide. CANTAROW empfiehlt zur sicheren Aufrechterhaltung eines günstigen Gleichgewichtes die Zufuhr auf 1,32—1,36 g/die zu erhöhen. Phosphor ist in allen Nahrungsmitteln und in der gewöhnlichen gemischten Kost in genügender Menge vorhanden. Analysentabelle bei P. HOLTZ [abgedruckt bei LANG-RANKE (Z) S. 185]. Die Löslichkeit ist auch hier ungünstig, daher die Resorption schlecht. Der Blutphosphor beträgt etwa 3 mg %. Der Phosphor ist teils als anorganisches Salz, teils in organischer Verbindung in Nucleinen, Kohlenhydraten und Fetten (Phosphatiden) im Körper überall vorhanden. 60—80% stecken im Skelet, etwa 10% in der Muskulatur und etwa 1% im Nervengewebe. Bei der Knochenbildung spielen die Phosphorsäure und ihre Salze eine entscheidende Rolle, vor allem aber die unlösliche Verbindung mit dem Calcium. Die Knochenbildung von der stoffwechsel-chemischen Seite her betrachtet ist ein ungeheuer komplizierter chemischer und physicochemischer Vorgang, der im Gegensatz zu den histologischen Verhältnissen in seinen einzelnen Phasen noch ungenügend geklärt ist. Es kann daher hier nicht näher darauf eingegangen werden. Besser unterrichtet sind wir über die Faktoren, die abgesehen von dem Vorhandensein genügender Mengen von Ca und P auf die Knochenbildung den entscheidenden Einfluß ausüben; es sind dies die Nebenschilddrüsen und das Vitamin D. Parathormon und Vitamin müssen in optimaler Menge vorhanden sein, damit normale Knochenbildung entsteht. Werden die Nebenschilddrüsen entfernt oder insuffizient, so lagern sich eingeführte Phosphate im Muskel ab und es entsteht klinisch das bekannte Krankheitsbild der Tetanie mit erniedrigtem Serum-Kalk und erhöhten Serumphosphorwerten. Funktionieren die Epithelkörperchen zu stark, so kommt es zur Entkalkung des Knochens und im Blute zu Hypercalcämie und Hypophosphatämie mit vermehrter Ca-Ausscheidung im Harn. Fast noch größer ist der Einfluß des Vitamins D. Fehlt es in genügender Menge, so kommt es zur Verkalkungshemmung an der Epidiaphysengrenze und zum Krankheitsbilde der

Rachitis Überdosierung von Vitamin D die nur experimentell herbeigeführt werden kann wirkt sich genau wie der Hyperparathyreoidismus aus die Knochen werden entkalkt die P Werte steigen im Blut an und es kommt zur Calcinose der Organe Die feineren engeren Beziehungen zwischen den beiden großen die Knochenverkalkung regulierenden Faktoren sind noch ebenso unklar wie Art und Phase ihrer Eingriffe in den Vorgang selbst

Außer den normalen Calcium Ablagerungen in den Knochen gibt es auch pathologische Retentionen Kalk ist der große Totengräber im Körper Überall da wo im Körper Gewebe zugrunde geht oder Flüssigkeiten stagnieren kommt es zu Kalkdepositionen seien es Lymphdrüsen Thromben periarticulares Bindegewebe oder Gefäße Daneben gibt es noch das schwere Krankheitsbild der Calcinosis universalis der sogenannten Kalkgicht (vgl das letzte Kapitel dieses Buches) Starke Kalkverluste entstehen im Hunger bei der Osteomalacie und der Kriegsosteopathie sowie bei Unterernährungszuständen jeder Art

Die Knochenbildung stellt nur eine der großen Aufgaben der Phosphorsäure im Organismus dar

Ihre leichte Veresterbarkeit empfiehlt sie ganz besonders für allgemeine intermediäre Stoffwechselvorgänge

Phosphorylierungs und Dephosphorylierungsprozesse finden überall im Organismus statt vor allem im Darm in der Leber und den Muskeln Ohne sie ist ein normaler Ablauf weder des Fett noch des Kohlenhydratstoffwechsels möglich Ungenügende Zufuhr bei Tieren macht schwere Ausfallserscheinungen [Lit bei Lang Ranke (Z) S 184] Junge Ratten sterben gewöhnlich nach wenigen Wochen an allgemeiner Cachexie

Langdauernde Bilanzversuche allerdings mit normalen Mengen von etwa 3 0 P/die liegen von H Heindl (1 Jahr) und E Atzler u Mitarb (8 Monate) vor Die Bilanz war mit den genannten Mengen praktisch ausgeglichen zeigte aber im Verlauf große wellenförmige Schwankungen die vielleicht durch klimatische Faktoren bedingt sind

Phosphatmangelzustände kommen beim Erwachsenen kaum vor da die normale Ernährung immer genügend Phosphor enthält Dagegen kann es beim wachsenden Organismus in Verbindung mit anderen Mangelzuständen zur Rachitis kommen

Auch bei der Muskelaktion spielen Phosphorylierungen und Dephosphorylierungen eine große Rolle wenn sie in den feineren Details auch noch weitgehend unbekannt sind

Sicher ist nach den Untersuchungen von G Embden Ed Grafe u P Schmitz sowie neuerdings P Ehrenberg daß nach Zusätzen von wenigen Gramm Phosphat zur übrigen Nahrung die Leistungsfähigkeit der Muskulatur bis zu 20% ansteigen kann Ähnliches gilt in manchen Versuchen auch für die geistige Tätigkeit Als Präparat empfahl Embden das Recresal Ferner sei das Candiolin das Calciumsalz der Fructose die Phosphorsäure genannt Als Ursache der günstigen Wirkung dachte Embden an verbesserte Ökonomie

Nachprüfungen von Atzler u a sahen nur in einzelnen Fällen günstige Wirkungen Sicher ist daß intensive Muskelarbeit einen vermehrten Phosphatbedarf bedingt (G Embden u Ed Grafe A Szakall)

Eng vergesellschaftet im Stoffwechsel mit dem Calcium ist das *Magnesium* Es ist gleichfalls überall im Gewebe und in den Körperflüssigkeiten vertreten besonders stark in Knochen (0 5—0 7 % der Asche) und Muskeln Merkwürdigerweise verhindert es im Überschuß gegeben sowohl in vivo wie in vitro die Calcifikation ist also in dieser Richtung ein Antagonist des Calciums Es spielt gleichfalls eine Rolle bei der Muskel und Nervenerregbarkeit und zwar hier als Synergist des Calciums

nur 50—70° aus der Kuhmilch sogar nur 30—35% des Ca Gehaltes zu resorbieren Selbst ursprunglich leichter losliche Verbindungen lagern sich im Darm sehr leicht in schwer oder unlosliche wie Ca Seifen usw um Ein kleiner Teil des Kalkes wird moglicherweise ional unter gunstigen Reaktionsverhaltnissen im oberen Dunndarm aufgesogen der Hauptteil wohl in komplexer Bindung mit Gallensaure (HESSE PETERSEN) Auch das Vitamin D scheint auf vorlaufig noch unbekannte Weise einen Einfluß auf die Große der Resorption auszuuben wahrend fur den Phosphor das wohl nicht gilt Große Ca Zufuhr verschlechtert wahrscheinlich die P und Fettbilanz Die Ca Konzentration im Blut betragt ungefähr 10 mg $°_0$ (9—11 5) im portalen Blut ist sie mit 11—12 mg % etwas hoher Der Hauptteil ist an Phosphate gebunden Die Loslichkeit hangt dabei von gunstigen chemischen und physicochemischen Faktoren der ubrigen Blutbestandteile ab Sehr hohe intravenose und orale Ca Mengen fuhren zu einer Ausfallung des Blutkalks und dann zu einem schweren zuerst von HEUBNER beschriebenen Vergiftungsbilde der Taumellahmung

Die Verwendung des resorbierten Kalkes im Korper ist hauptsachlich abhangig von der Anwesenheit von Phosphaten Vitamin D sowie der Funktion der Epithelkorperchen Damit kommen wir zur Hauptaufgabe des Kalks im Korper namlich der Knochenbildung Hierzu ist die Gegenwart von genugend P in der Nahrung erforderlich

Wie steht es mit der Bedeutung der *Phosphorsaure* im Organismus? Der tagliche Bedarf des erwachsenen Menschens wurde von RUBNER wohl zu hoch auf 4 47 g entsprechend ca 12—14 mg/kg von SHERMAN mit 0 88 g angegeben Das National Research Council verlangt folgende Mengen taglich 0 9 g fur Erwachsene 1 3 g fur Kinder 1 5 g fur Gravide CANTAROW empfiehlt zur sicheren Aufrechterhaltung eines gunstigen Gleichgewichtes die Zufuhr auf 1 32—1 36 g/die zu erhohen Phosphor ist in allen Nahrungsmitteln und in der gewohnlichen gemischten Kost in genugender Menge vorhanden Analysentabelle bei P HOLTZ (abgedruckt bei LANG RANKE (Z) S 188) Die Loslichkeit ist auch hier ungunstig daher die Resorption schlecht Der Blutphosphor betragt etwa 3 mg % Der Phosphor ist teils als anorganisches Salz teils in organischer Verbindung in Nucleinen Kohlenhydraten und Fetten (Phosphatiden) im Korper uberall vorhanden 60—80% stecken im Skelet etwa 10% in der Muskulatur und etwa 1% im Nervengewebe Bei der Knochenbildung spielen die Phosphorsaure und ihre Salze eine entscheidende Rolle vor allem aber die unlosliche Verbindung mit dem Calcium Die Knochenbildung von der stoffwechsel chemischen Seite her betrachtet ist ein ungeuer komplizierter chemischer und physicochemischer Vorgang der im Gegensatz zu den histologischen Verhaltnissen in seinen einzelnen Phasen noch ungenugend geklart ist Es kann daher hier nicht naher darauf eingegangen werden Besser unterrichtet sind wir uber die Faktoren die abgesehen von dem Vorhandensein genugender Mengen von Ca und P auf die Knochenbildung den entscheidenden Einfluß ausuben es sind dies die Nebenschilddrusen und das Vitamin D Parathormon und Vitamin mussen in optimaler Menge vorhanden sein damit normale Knochenbildung entsteht Werden die Nebenschilddrusen entfernt oder insuffizient so lagern sich eingefuhrte Phosphate im Muskel ab und es entsteht klinisch das bekannte Krankheitsbild der Tetanie mit erniedrigtem Serum Kalk und erhohten Serumphosphorwerten Funktionieren die Epithelkorperchen zu stark so kommt es zur Entkalkung des Knochens und im Blute zu Hypercalcamie und Hypophosphatamie mit vermehrter Ca Ausscheidung im Harn Fast noch großer ist der Einfluß des Vitamins D Fehlt es in genugender Menge so kommt es zur Verkalkungshemmung an der Epidiaphysengrenze und zum Krankheitsbilde der

der Änderung der Elektrolyte ist die der Grenzflachenstruktur aufs engste verbunden Zusammen geben sie die Grundlage fur die Erregung der vegetativen Organe und die durch sie ausgelost Funktionsaußerung ab (S ZONDEK)

Im einzelnen soll Vagusreizung eine Konzentrationssteigerung von Kalium und Natrium hervorrufen Sympathicusreizung vermehrte Calciummassierung bedingen Von da aus war es nur ein kleiner Schritt Kaliumwirkung mit Vaguswirkung Calciumeinfluß mit Sympathicuseinfluß genetisch und essentiell zu parallelisieren ZONDEK machte ihn und spricht schlechtweg von Identitat von Nerv und Ionenwirkung

So wölbt sich hier ein stolzer Bau von Hypothesen dem vor allem KRAUS in seiner Syzygiologie kuhne Kuppeln aufgesetzt hat Es unterliegt keinem Zweifel daß hier äußerst geistvolle und umfassende Konstruktionen vorliegen untersucht man aber das Fundament auf dem sie ruhen tatsachliche Beobachtungen so ist es recht schmal Es ist hier nicht der Ort die Tatsachenmaterial pro und kontra Elektrolyttheorie von KRAUS ZONDEK anzufuhren (vgl die Kritik von EHRISMANN unter P TRENDELENBURG u) Zusammenfassend läßt sich jedenfalls sagen daß die Dinge keinesfalls so überraschend einfach sind wie KRAUS und ZONDEK es sich vorstellen Es liegt hier vorläufig nur eine fruchtbare Arbeitshypothese vor Über ihre Richtigkeit im ganzen wie im einzelnen kann erst die Zukunft mit einem weit vermehrten Tatsachenmaterial die Entscheidung bringen Heute ist es um diese Theorie recht still geworden und neuere zusammenfassende Darstellungen vor allem des Auslands erwahnen sie gar nicht mehr oder nur ganz nebenbei

Sehr interessant ist der Antagonismus zwischen Kalium und Natrium sowohl fur den Aktionsstrom wie vor allem fur die Energielieferung bei der Muskelkontraktion Mein fruherer Mitarbeiter A FLECKENSTEIN hat die sehr ansprechende Hypothese aufgestellt daß die Muskelarbeit quantitativ energetisch der Effekt der Ionenverschiebung Kaliumabgabe aus dem Muskel und Natriumaufnahme aus dem Blute in den Muskel ist Die aktive Phase der Muskelkontraktion wurde demnach nicht wie bisher meist angenommen wurde auf einen chemodynamischen sondern auf einen osmodynamischen Mechanismus zuruckzufuhren sein Wenn die Berechnungen auch verblüffend gut stimmen so mußten doch noch weitere experimentelle Unterlagen geschaffen werden die auch tatsachlich von FLECKENSTEIN in den letzten Jahren beigebracht wurden

Die Kaliumkonzentration im Blut betragt 19 mg ‰ Der Zufuhrbedarf wird von RUBNER mit 4 4 g/die angenommen von LANG RANKE mit mindestens 2 g bei Muskelarbeit mehr Das sind Mengen die in der gewohnlichen gemischten Kost stets vorhanden sind Kaliummangel unterdruckt bei jungen Ratten nicht nur das Wachstum sondern fuhrt auch zu Ödemen und schweren respiratorischen Storungen (MILLER LUSK)

Obwohl der *Schwefelstoffwechsel* im engeren Sinne nicht zum Mineralstoffwechsel gehort da seine SO_4 Ionen nur eine geringe Rolle spielen muß doch dieser lebenswichtige Stoff auch in diesem Zusammenhange kurz besprochen werden Schwefel ist ein wichtiger Teilfaktor in den Reduktions und Oxydationssystemen des Korpers in dem er großtenteils als O_2 Übertrager wirkt Diese Bedeutung fur den Organismus liegt ganz vorwiegend in seinem Einbau in organische Substanzen wie Cystin Methionin Glutathion Vitamine (Vitamin B_1 Biotin) und Hormone (Insulin und Hypophysenvorderlappenhormon) Abgesehen von der Sulfatbindung in der Chondroitinschwefelsaure und im Mucoitin (Heparin) und pflanzlichen Eiweißstoffen ist uber seine Rolle im anorganischen Stoffwechsel nur wenig bekannt Im Harn ist er allerdings als Endprodukt seiner Umwandlungen zu 80% in anorganischer Form enthalten gegenuber nur 15—20% in organischer Bindung

Experimentell erzeugte Mangelzustande an Magnesium werden durch Ca Zufuhr verstarkt durch Kali entzug der Nahrung gebessert Magnesium ist un bedingt lebensnotwendig Es wirkt ganz allgemein als einziges Kation auf die Durchlassigkeit der Korpermembran elektromotorisch ein [KLINKE (Z)] Auch im Kohlenhydratstoffwechsel besonders im arbeitenden Muskel spielt es anscheinend eine Rolle was daraus hervorgeht daß Magnesiumsulfatinjektionen den Blut zucker erhohen und der arbeitende Muskel sich mit Magnesium anreichert [Lit bei KLINKE (Z)] Magnesiummangel macht schwere Vergiftungserscheinungen [Aufhoren des Wachstums Gefaßkollapse Ödeme Erbrechen Krampfe usw (Mc COLLUM v EULER u a Lit bei KLINKE (Z)] wahrend Überfutterung in maßigem Grade nur Durchfalle macht allerdings gleichzeitig auch eine Mehrausscheidung von Ca und PO_4 herbeifuhrt die schließlich rachitisahnliche Bilder erzeugen kann Die Resorption ist schlecht die Ausscheidung erfolgt hauptsachlich durch den Darm bei parenteralen Gaben allerdings zu 70—90% durch den Urin

Der Stoffwechsel des Magnesiums ist sehr trage was vor allem Bilanzversuche sehr erschwert Im Blutplasma ist Magnesium zu 2—3 5 mg % in den Blutkorperchen zu 5 4 bis 7 8 mg % (Lit bei CANTAROW) enthalten 85% des Serum Magnesiums sind ionaldiffusibel ihr Rest wohl an Eiweiß gebunden Erniedrigte Blutmagnesiumwerte finden sich abgesehen von experimentell erzeugten Mangelzustanden physio logisch bei der Menstruation und in den letzten Schwangerschaftsmonaten pathologisch bei Uraemie Epilepsie Rachitis und Hypervitaminosen Stei gerungen bei chronischen Infekten Gefaßkrankheiten und einzelnen Ver giftungen Im ganzen sind aber die Abweichungen von der Norm anscheinend nie sehr groß Starkere Erhohungen gehen manchmal mit narkotischen Wirkungen einher Der exakte Bedarf fur den Menschen ist noch unbekannt RUBNER gab pro die 0 57 g CANTAROW 0 2—0 6 g LANG RANKE (Z S 115) nur 0 3 g fur Erwachsene an Diese Mengen sind in der normalen Ernahrung vor allem in den Gemusen mit ihrem magnesiumhaltigen Chlorophyll reichlich enthalten

Das *Kalium* ist ahnlich wie das Natrium den Korperflussigkeiten die vorherr schende Base in den Zellen Die Zellmembran ist fur Kalium im allgemeinen schwer durchlassig Es tritt aber aus den Zellen aus bei großen Wasser und Natrium verlusten wie bei Blutungen Ileus Nebenniereninsuffizienz sowie Gallen und Pankreasfisteln ferner allgemein bei Herabsetzungen der Zellvitalitat wahrend es umgekehrt beim Zellwachstum Stoffwechselsteigerung sowie intensiver Muskel *tatigkeit aus der umgebenden Flussigkeit in die Zelle eindringt* Es hat nahe Beziehungen zum Kohlenhydratstoffwechsel indem es mit der Milchsaure vom Muskel zur Leber wandert und zugleich mit der Glucose von der Leber zur Muskel

Von J LOEB wurde zuerst auf die wahrscheinlich kolloid chemisch bedingte Gegenschaltung zwischen K und Ca hingewiesen Vermehrung der einen Serumart fuhrt zur Verminderung der anderen So senkt intravenose Injektion von KCl den Ca Spiegel im Blut Normalerweise stehen ahnlich wie Na/Ca auch K/Ca in einem konstanten Verhaltnis Überwiegen von Kalium steigert die Erregbarkeit des neuromuskularen Systems Calciumuberschuß vermindert seinen Tonus (vgl das Schema auf S 59) Es ist moglich daß Ahnliches auch fur drusige Organe wie Niere Leber und Verdauungsdrusen gilt Vor 30 Jahren hat dieser Antagonismus in der Klinik eine große Rolle gespielt [Lit bei S G ZONDEK (Z)]

F KRAUS und S ZONDEK u Mitarb nahmen namlich ganz generell an daß dieser Antagonismus von K und Ca fur alle Vorgange vor allem in der nervosen Sphare gilt Sie glaubten daß ganz allgemein die Erregung des vegetativen Nervensystems entscheidend die Ionenverteilung beeinflußt Die Erregung der vegetativen Nerven fuhrt an den Zellen der Erfolgsorgane zu einer Verteilungsanderung der Elektrolyte die im Sinne einer relativen Kalium bzw Calciumkonzentrierung gelegen ist Mit

der Änderung der Elektrolyte ist die der Grenzflachenstruktur aufs engste verbunden Zusammen geben sie die Grundlage fur die Erregung der vegetativen Organe und die durch sie ausgeloste Funktionsaußerung ab (S ZONDEK) Im einzelnen soll Vagusreizung eine Konzentrationssteigerung von Kalium und Natrium hervorrufen Sympathicuserregung vermehrte Calciumanreicherung bedingen Von da aus war es nur ein kleiner Schritt Kaliumwirkung mit Vaguswirkung Calciumeinfluß mit Sympathicuseinfluß genetisch und essentiell zu parallelisieren ZONDEK machte ihn und spricht schlechtweg von Identitat von Nerv und Ionenwirkung

So wolbt sich hier ein stolzer Bau von Hypothesen dem vor allem KRAUS in seiner Syzygiologie kuhne Kuppeln aufgesetzt hat Es unterliegt keinem Zweifel daß hier außerst geistvolle und anregende Konstruktionen vorliegen untersucht man aber das Fundament auf einwandfreie tatsachliche Beobachtungen so ist es recht schmal Es ist hier nicht der Ort das Tatsachenmaterial pro und kontra Elektrolyttheorie von KRAUS ZONDEK anzufuhren (vgl die Kritik von EHRISMANN unter P TRENDELENBURG u a) Zusammenfassend laßt sich jedenfalls sagen daß die Dinge keinesfalls so uberraschend einfach sind wie KRAUS und ZONDEK es sich vorstellen Es liegt hier vorlaufig nur eine fruchtbare Arbeitshypothese vor Über ihre Richtigkeit im ganzen wie im einzelnen kann erst die Zukunft mit einem weit vermehrten Tatsachenmaterial die Entscheidung bringen Heute ist es um diese Theorie recht stille geworden und neuere zusammenfassende Darstellungen vor allem des Auslands erwahnen sie gar nicht mehr oder nur ganz nebenbei

Sehr interessant ist der Antagonismus zwischen Kalium und Natrium sowohl fur den Aktionsstrom wie vor allem fur die Energielieferung bei der Muskelkontraktion Mein fruherer Mitarbeiter A FLECKENSTEIN hat die sehr ansprechende Hypothese aufgestellt daß die Muskelarbeit quantitativ energetisch der Effekt der Ionenverschiebung Kaliumabgabe aus dem Muskel und Natriumaufnahme aus dem Blute in den Muskel ist Die aktive Phase der Muskelkontraktion wurde demnach nicht wie bisher meist angenommen wurde auf einen chemodynamischen, sondern auf einen osmodynamischen Mechanismus zuruckzufuhren sein Wenn die Berechnungen auch verbluffend gut stimmen so mußten doch noch weitere experimentelle Unterlagen geschaffen werden die auch tatsachlich von FLECKENSTEIN in den letzten Jahren beigebracht wurden

Die Kaliumkonzentration im Blut betragt 19 mg ‰ Der Zufuhrbedarf wird von RUBNER mit 4 4 g/die angenommen von LANG RANKE mit mindestens 2 g bei Muskelarbeit mehr Das sind Mengen die in der gewohnlichen gemischten Kost stets vorhanden sind Kaliummangel unterdruckt bei jungen Ratten nicht nur das Wachstum sondern fuhrt auch zu Ödemen und schweren respiratorischen Storungen (MILLER LUSK)

Obwohl der *Schwefelstoffwechsel* im engeren Sinne nicht zum Mineralstoffwechsel gehort da seine SO_4 Ionen nur eine geringe Rolle spielen muß doch dieser lebenswichtige Stoff auch in diesem Zusammenhange kurz besprochen werden Schwefel ist ein wichtiger Teilfaktor in den Reduktions und Oxydationssystemen des Korpers in dem er großtenteils als O_2 Ubertrager wirkt Diese Bedeutung fur den Organismus liegt ganz vorwiegend in seinem Einbau in organische Substanzen wie Cystin Methionin Glutathion Vitamine (Vitamin B_1 Biotin) und Hormone (Insulin und Hypophysenvorderlappenhormon) Abgesehen von der Sulfatbindung in der Chondroitinschwefelsaure und im Mucoitin (Heparin) und pflanzlichen Eiweißstoffen ist uber seine Rolle im anorganischen Stoffwechsel nur wenig bekannt Im Harn ist er allerdings als Endprodukt seiner Umwandlungen zu 80% in anorganischer Form enthalten gegenuber nur 15—20% in organischer Bindung

und 5% als F terverbindung besonders mit Phenolderivaten Im Hunger besteht eine enge Beziehung zum N Gehalt des Urins N/S = 14 2—16 5 gegenuber 13 3 im Muskel (F G BENEDICT) bei gemischter Kost sind die Variationen etwas großer besonders nach oben Die Gesamtschwefelmenge im Harn ist weitgehend von der Nahrung abhangig S ist im Blute hauptsachlich im Eiweiß enthalten Die Angaben uber die Mengen des Nichteiweißschwefels schwanken außerordentlich zwischen 0 8—108 mg % [Lit bei KLINKE (Z)] Die Gesamtschwefelmenge im Harne betragt nach FREYBERG u Mitarb zwischen 0 62—0 76 g/die

Ein Extrabedarf an Schwefel scheint im Organismus nicht zu bestehen es genugen vollig die in den organischen Nahrungsmitteln vorhandenen Mengen

Die sogenannten *Spurenelemente* umfassen Eisen Kupfer Jod Zink Brom Nickel Mangan Kobalt Silicium ferner von fraglicher Bedeutung Lithium Fluor Aluminium Arsen Chrom Gold Molybdan Nickel Titan Radium Uran Zinn [Zusammenfassung bei McCLURE sowie LANG PANKE (Z) S 189] Fur jedes einzelne dieser Mineralstoffe gilt naturlich auch das LIEBIGsche Minimumgesetz Hinsichtlich der Spurenelemente und entsprechenden Mangelkrankheiten sei auf die Monographie von PAPENDIEK (1955) verwiesen

Weitaus an erster Stelle auch der Menge nach steht das Eisen (0 02% des Korpers) Seine fundamentale Bedeutung beruht darauf daß es als Teil des Hamoglobins Trager der Oxydationsvorgange in allen Zellen ist Wie die glanzenden Arbeiten von O WARBURG gezeigt haben gibt es keine direkte Verbindung des molekularen Sauerstoffs mit den Nahrstoffen sondern nur eine ausschließlich mit dem komplexgebundenen 2wertigen Eisen Dabei entsteht hoherwertiges Eisen das von der organischen Substanz wieder zu 2wertigem Eisen zuruckreduziert wird Bei diesem Valenzwechsel wird der Sauerstoff in der Zellatmung ubertragen und diese komplexe Eisenverbindung ist gewissermaßen sauerstoffuber tragender Bestandteil des Atem fermentes (neueste Zusammenstellung bei O WARBURG) Die folgende graphische Darstellung von O WARBURG erlautert in einfacher Weise diese fundamentale Theorie

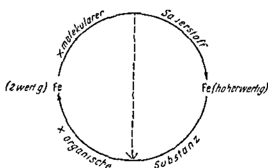


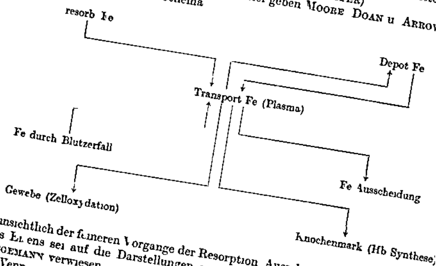
Abb 7 WARBURGs Eisentheorie

Der Pfeil in der Mitte verbindet den molekularen O_2 mit der organischen Substanz Die Strichelung soll andeuten daß Reaktionen in der Richtung des Pfeils bei der Zellatmung nicht vorkommen

WARBURGs Theorie ist von WILLSTATTER WIELAND u a angegriffen worden doch kann hier auf die Diskussionen nicht eingegangen werden Interessenten seien auf die letzte monographische Darstellung von WARBURG Schwermetalle als Wirkungsgruppen von Fermenten (1946) sowie die neue Zusammenfassung uber den Eisenstoffwechsel von H N ROSENTHAL verwiesen Ebensowenig ist hier der Ort auf den Hb Stoffwechsel einzugehen soweit notig geschieht es spater bei der Besprechung der Porphyrien Der tagliche normale Eisenbedarf mit 5 mg minimal und 10—15 mg optimal ist sehr niedrig (National Research Council sowie Council of food and nutrition) Das Eisen muß 2wertig sein um resorbiert zu werden Im allgemeinen resorbiert der Darm so viel als der Organismus benotigt Die Mengen sind so klein daß sie bei gemischter Kost stets zugefuhrt werden Der endogene Umsatz durch Zugrundegehen von etwa 10 g Hamoglobin betragt mindestens das

Doppelte der obigen Zahlen (etwa 30 mg täglich) Das Eisen bleibt dabei zum allergrößten Teil zur Wiederverwendung im Körper Das Blut enthält 40—60 mg Fe und zwar fast ausschließlich in Form des Hämoglobins mit 15 6 % Gehalt Fe Im Serum sind nach HEILMEYER anorganisch in Ferriform 0 09 (Frauen) bis 0 17 mg °/o (Männer) enthalten Bei akuten und chronischen Blutverlusten sowie Eisenmangelanämien sind die Werte erniedrigt (HEILMEYER)

Für den intermediären Eisenstoffwechsel geben MOORE DOAN u ARROWSMITH folgendes übersichtliche Schema



Hinsichtlich der feineren Vorgänge der Resorption Ausscheidung und Speicherung des Eisens sei auf die Darstellungen von M B SCHMIDT sowie HEILMEYER u. HEGEMANN verwiesen

Wenn wie meist angenommen wird täglich 3% der Erythrocyten zugrunde gehen und wieder neu gebildet werden müssen so sind täglich 0 06—0 072 g Fe zum Hb Aufbau erforderlich 100 Hb enthalten 334 mg Fe Der weibliche Organismus verliert bei einer normalstarken Menstruation 25—50 mg bei stärkeren Blutungen noch mehr Der Eisengehalt des Harns ist normalerweise sehr niedrig (etwa 1—1 5 mg) und steigt merkwürdigerweise auch bei eisenreicher Kost wenig oder gar nicht an Die Depotwirkung ist normalerweise also außerordentlich groß Bei den hämolytischen Anämien besonders der perniziösen können die Werte erheblich steigen (20 mg und mehr) Bei der Trägheit des Eisenstoffes soweit er in Einnahmen und Ausgaben in die Erscheinung tritt sind Bilanzuntersuchungen sehr schwierig und unergiebig

Die Bedeutung des dem Eisen vor allem hinsichtlich der Blutbildung nahestehenden *Kupfers* ist erst seit wenigen Dezennien bekannt Der erwachsene Mensch besitzt etwa 150 mg Cu in seinem Körper Kuhmilchanämien der Ratte können nicht durch Eisen sondern nur durch kleine Cu Zusätze geheilt werden (Lit bei HEILMEYER) Kupfer spielt anscheinend eine Rolle als Katalysator nicht nur bei der Hb Synthese sondern ganz allgemein bei der Zellbildung Neueste Zusammenfassung nach GUBLER (1956)

Kupfer ist ein ungeheuer reaktionsfähiges Element O WARBURG konnte nachweisen daß Cu der O_2 übertragende Bestandteil des in Pflanzen weit verbreiteten Oxydationsfermentes Phenoloxydase ist und vermutet daß auch tierische Zellen Fermente enthalten die mit Cu Sauerstoff übertragen Das Kupfer wird vom Darm leicht aufgenommen Im Serum sind nach WARBURG und KREBS [weitere Lit bei HEUBNER (Z)] 0 1—0 2 mg °/o enthalten In der Schwangerschaft bei

akuten und chronischen Infekten (Tuberkulose) Leucamie usw sind die Zahlen hoher bei Kachexien niedriger Die Hauptmenge (etwa 80%) des Blut Kupfers ist in den Blutkorperchen enthalten Von den Organen sind Leber (5 7 mg) Lunge und Herz besonders kupferreich Der tagliche Bedarf fur Erwachsene wird auf 1—2 mg fur Kinder auf 0 05 mg/kg geschatzt [SPIES u BUTT bei DUNCAN sowie LANG RANKE (Z) S 192] Diese Menge ist in einer normalen Nahrung immer enthalten Großere Mengen fuhren zu Erbrechen und Durchfall Ein Kupfer mangelzustand beim Menschen ist bisher nicht beschrieben auch scheint das Kupfer fur die Behandlung von menschlichen Anamien zwecklos zu sein In der Therapie der Tuberkulose hat es zeitweise eine Rolle gespielt

Auch das *Zink* ist lebensnotwendig Der erwachsene menschliche Korper enthalt etwa 3—4 g Bei sogenannter zinkfreier Ernahrung wird die Lebenszeit der Versuchstiere erheblich verkurzt Im Organismus scheint Zink ahnlich wie Kupfer eine Rolle als Katalysator vieler Enzyme (Diastasen Proteinasen usw) zu spielen jedenfalls scheint ihre Wirkungsstarke vom Zinkgehalt abhangig zu sein Auch die Hormone enthalten Zink Besonders Pankreas und Hypophyse sind sehr zinkreich Ein besonderes Interesse hat der Zinkgehalt des Insulins Das Pankreas scheint das zinkreichste Organ zu sein Der Zinkgehalt laßt sich durch Nahrungszufuhr anreichern Normalerweise betragt der Zinkgehalt des Pankreas 0 14 mg/1 g Druse beim Diabetiker nur die Halfte [0 07 mg/1 g Druse (SCOTT u FISHER)] Berechnet pro fettfreie Druse sind die Unterschiede etwas geringer Zink ist uberall in Pflanzen und tierischen Organen enthalten Der Darm nimmt es leicht auf uberschussige Mengen werden durch den Dickdarm wieder ausgeschieden

Im Blut werden 1—2 mg % davon etwa die Halfte in den Blutkorperchen und zwar vor allem den weißen gefunden Über den Zinkbedarf des Organismus ist nichts bekannt er durfte wohl stets in einer annahernd normalen Nahrung welche 5—20 mg davon enthalt gedeckt sein

Auch das *Jod* hat fur hormonale Prozesse eine große Bedeutung Der Gesamt organismus enthalt etwa 50 mg davon 50% in der Muskulatur und 20% in der Schilddruse Jod wird vom Menschen in tierischer und pflanzlicher Nahrung vielleicht auch in Meeresnahe aus der Luft aufgenommen Das Meerwasser mit 8—19 γ/l ist sehr reich an Jod Dadurch ist es verstandlich daß Meeresanwohner wie die Hollander taglich 100—200 γ die Schweizer aber nur 13—15 γ taglich aufnehmen und daß es an den Meereskusten so gut wie keinen Kropf gibt

Jodide und an Fettsauren gebundenes Jod (Lebertran) werden vom Darm leicht resorbiert schwieriger die Jodeiweißverbindungen die aber nach FELLENBERG wirksamer sein sollen

Als Bedarf werden 0 002—0 004 mg/kg oder 100 γ fur den Erwachsenen großere Mengen fur Wachsende und Schwangere angegeben Der Serumjodgehalt betragt normalerweise und bei einfachem Kropf 3 0—8 0 γ % Werte darunter zeigt das Myxoedem daruber der unbehandelte Hyperthyreoidismus (E B MEANS S 913 zit bei A W WINKLER in DUNCANS Monographie) Die deutschen Zahlen (10 bis 30 γ %) sind erheblich hoher (Lit bei BURGER) was wohl mit der Verschiedenheit der angewandten Methoden zusammenhangt Das Blutjod ist teils als Salz haupt sachlich aber in organischer Bindung in Thyroxin und an Eiweiß enthalten Die Hauptaufgabe des Jodes scheint die Bildung des Thyroxins zu sein Dafur spricht auch daß etwa 20% des Korperjodes in der Schilddruse sich befinden Aber auch die anderen endokrinen Drusen sind relativ jodreich was darauf hindeutet daß das Jod auch da eine besondere Bedeutung hat die wir aber vorlaufig noch nicht kennen Auch die Bedeutung des Muskeljodes ist vorlaufig unbekannt

Die Polle des *Broms* das sich gleichfalls bei Menschen und Tieren stets findet ist noch ungenugend bekannt Daß das Brom das Jod aus dem Stoffwechsel verdrangen soll (MORUZZI) ist vorlaufig eine noch unbewiesene Annahme Im Blut ist Brom zu 0 5—1 mg enthalten doch sind auch niedrigere Werte angegeben worden was wohl mit der Verschiedenheit der angewandten Ernahrung und Analysenmethode zusammenhangt Bei einzelnen Geisteskrankheiten sollen die Werte erniedrigt sein (ZONDEK u BIER)

Bei den ubrigen *Spurenelementen* Aluminium Mangan Kobalt Nickel Bor Silicium Fluor Blei Titan Molybdan Titan Arsen handelt es sich meist um minimale Mengen in Nahrung und Blut mit Ausnahme von Kieselsaure (bis 30 mg % nach GONNERMANN) und des Aluminium (4 mg % im Blut nach WIECHOWSKI) Ihre physiologische Bedeutung soweit es sich uberhaupt um eine solche handelt und nicht um zufallige Korperpassagen ist so unklar daß sie hier außer Betracht bleiben kann Bezuglich einzelner Aufgaben sei auf die zusammenfassenden Darstellungen von HEUBNER (Z) DUNCAN BERTRAND McCLURE und LANG RANKE (Z) S 189 verwiesen BERTRAND gibt auch eine Tabelle fur den Gehalt von Pflanzen und Tieren an einigen Spurenelementen berechnet pro 1 kg Frischgewicht (vgl Tab 20)

Tabelle 20 *Die Mengen an wichtigsten Spurenelementen* (nach BERTRAND)

	Pflan mg	Ti mg
Mangan	5—10	0 5
Bor	0 5—5 0	0 004—0 4
Eisen	15—20	50
Zink	4—5	20—30
Kupfer	[illegible]	4
Fluor	1	40

Mit Hilfe der von W GERLACH geschaffenen quantitativen Spektralanalyse ist es neuerdings moglich in jedem organischen Untersuchungsmaterial samtliche Spurenelemente qualitativ und quantitativ zu bestimmen indem eine elektrische Entladung zwischen 2 Elektroden die vorhandenen Elemente zur Emission ihrer charakteristischen Spektralbander anregt die dann photographiert und analysiert werden konnen (H WOLFF)

Literatur

I *Zusammenfassende Darstellungen (Z)*

ALBU u NEUBERG Physiologie und Pathologie des Mineralstoffwechsels Berlin (1906)

BERG P Eiweißbedarf und Mineralstoffwechsel Berlin Wien (19 9) — Die Spurenelemente in unserer Nahrung u unserem Korper Leipzig J A Barth 1940 — BURGER M Der Mineralgehalt der Nahrung Handb d inneren Medizin 3 Aufl 6 Bd 2 T S 679 (1944)

CANTAROW A Mineralmetabolism in Diseases of metabolism von Duncan S 197 Philadelphia u London Saunders 194 — McCLURE F J Fluorine and other Trace elements in Nutrition J Amer Med Assoc 139 711 (1949)

EICHWALD E u I FODOR Die physik chem Grundlagen der Biologie Berlin Springer 1919

GOLLWITZER MEIER K Handb d norm u pathol Physiol Bd 17 I S 10 1 (1930)

HEUBNER W R MEYER-BISCH GYORGY u M B SCHMIDT Mineralstoffwechsel i Handb d norm u pathol Physiol Bd 16 2 S 1416 (1931) — HOBER R Physikalische Chemie der Zelle und Gewebe 6 Aufl Leipzig W Engelmann 1924

KLINKE K Mineralstoffwechsel Wien 1931 — Handb d Biochem von OPPENHEIMER Aufl Erganzungswerk Bd 2 S 487 (1936) — KORANYI A VON u P F RICHTER Physik Chemie u Mediz Leipzig Thieme 1907

LANG K u O F RANKE Stoffwechsel und Ernahrung Berlin Gottingen Heidelberg Springer 1950 — LOEB J Uber physiol Ionenwirkungen In OPPENHEIMERS Handb d Biochem 1 Aufl Bd II_1 S 104 (1910)

MEYER BISCH P Allg Patho physiol u Ther des Wasser und Salzhaushaltes Handb d prakt Ther Bd 1 S 519 (1926) — MICHAELIS L Die Wasserstoffionenkonzentration 2 Aufl Berlin Springer 1928 — MORAWITZ P u W NONNENBRUCH Pathologie des Wasser und Mineralstoffwechsels In OPPENHEIMERS Handb d Biochem 2 Aufl S 256 Jena Fischer 1925

SCHADE H Die physik Chemie in der inneren Medizin 2 Aufl Dresden (1924)

THANNHAUSER S J Der Mineralstoffwechsel im Lehrbuch des Stoffwechsels und der Stoffwechselkrankheiten Munchen J F Bergmann 1929

WENDT G VON Mineralstoffwechsel In OPPENHEIMERS Handb d Biochem 2 Aufl S 183 Jena Fischer 1925

ZONDEK S G Die Elektrolyte Berlin Springer 1927

II Einzelarbeiten

ATZLER E u Mitarb Arbeitsphysiologie S 621 (1935)

BENEDICT F G A Study of Prolonged Fasting Carneg Inst of Washington Publ Nr 203 (1915) — BERTRAM K Amer J Med Sci 191 1 (1936) — BERTRAND G Action des elements oligosynergetiques sur la nutrition Reale accad d Ital 7 Convegno Roma S 352 (1938) — BLUM L Soc Biol 98 527 (1928)

CANTAROW A Calcium Metabolism and Calcium Therap 2 ed Philadelphia Lean & Febiger 1933 — CASTEX M Ber Physiol 69 706 (1932) — CASSINIS N Bull Soc ital Biol sper 6 1034 (1931)

EHRENBERG A Dtsch med Wschr 1948 168 — EHRISMANN O (unter P TRENDELENBURG) Arch exper Path u Pharmakol 134 247 (1928) — EMBDEN G E GRAFE u E SCHMITZ Z physiol Chem 113 67 108 (1921)

FELLENBERG Biochem Z 174 341 (1926) 193 384 (1928) 224 176 (1930) — FLECKENSTEIN A Pflugers Arch 246 411 (1942) — Der Kalium Natrium Austausch als Energieprinzip in Muskel und Nerv Berlin Gottingen Heidelberg Springer 1955 — FORSTER J Z Biol (1873) — FREUND H u E GRAFE Arch exper Path u Pharmakol 67 55 (1912) — FREYBERG R H W D BLOCK and F M FROMER J Clin Invest 19 4 3 (1940)

GLATZEL H Z exper Med 84 635 (1932) — Das Kochsalz und seine Bedeutung in der Klinik Erg inn Med 53 1 (1924) — GONNERMANN Biochem Z 88 401 (1918) — GRAFE E Die nervose Regulation des Stoffwechsels In OPPENHEIMERS Handb d Biochem II Aufl Erganzungswerk S 687 (1936) — GRAHAM TH Philosoph Transact I 151 183 (1861) — Liebigs Ann 121 68 (1861) — A J GUBLER J Amer med Assoc 161 530 (1956)

HAMBURGER J Osmot Druck u Ionenlehre in den mediz Wissensch Wiesbaden Bergmann 1902—1904 — HEINDL H Z exper Med 45 616 (1925) — HEILMEYER L Blutkrankheiten Handb d inn Med 3 Aufl Bd 2 Berlin Springer 1942 — HEILMEYER L u H BEGEMANN Blutkrankheiten Handb d inn Med 4 Aufl Bd 2 (1951) — HESSE E Klin Wschr 1931 1067 — HEUBNER W Der Mineralstoffwechsel Handb d Balneol v DIETRICH KAMINER Bd 2 S 181 — HOLTZ F Biochem Z 315 345 (1943) — HORNEMANN O Z Hyg 75 553 (1913)

JAKL Klin Wschr 1925 2060

KRAUS F S G ZONDEK W ARNOLDI u W WOLLHEIM Klin Wschr 1924 707 — KRAUS F Allgemeine u spezielle Pathol der Person bes Teil I Tiefenperson Leipzig Thieme 1926

LEHMANN G u SKAKAL Chlor und Wasserhaushalt bei Hitzearbeit Ber Physiol 96 650 (1937) — LUSK G The elements of the science of nutrition 4 Aufl S 481 Philadelphia u London Saunders 1928

MILLER H G J of Biol Chem 55 61 (1923) 67 71 (1926) — MOLLNAR u HETENYI Arch Verdgskrkh 8 (1922) — MOORE C V C A DOAN and R W ARROWSMITH J Clin Invest 16 627 (1937) — MORUZZI Giorn Clin med 20 199 (1939)

NI T G Amer J Physiol 8 158 (1926)

OEHME C Arch exper Path u Pharmakol 104 115 (1924) — Dtsch Arch klin Med 154 107 (1927) 166 233 (1928)

PAPENDIEK P Spurenelemente und Mangelkrankheiten Berlin Akad Verlag 1955 — PETERSEN C Arch Tierernährg 5 532 (1931)

ROSENTHAL H K Iron metabolism Sinai Hosp 4 15 (1955)

RUBNER M Z Biol 15 485 (1879) — Handb d Lebensmittelchem I 1145 Berlin 1933

SCHMIDT M B Der Eisenstoffwechsel Handb d norm u path Physiol Bd 16 2 T S 1644 (1931) — SCOTT and FISHER J Clin Invest 17 725 (1938) — Amer J Physiol 121 253 (1938) — SHERMAN H C Zit bei LANG RANKE (Z S 279) — SPIES F D and H B BUTT In G G DUNCANS Diseases of metabolism 2 Aufl S 497 1947 —

Stearns C H man requ remen I M I Amer Med A soc 14? 478 (1930) — Straub H Erg inn Med I 13 4 k A Arbe sphys ologie 8 316 (1935) 10 534 (1939)
Tigerstedt R Skand Ar I Ph I 1911
Vernadski W J C r Aca I I 1 9 1 1 19 4
Warb rg O Erg Pl ol 14 I Z nn enf) Kl n Wschr 19 1094
S hwerm talle als Wirkungsgruppe n Berl W S en er 1946 — Wir cho ski Munch med Ws hr 13 I W nk er A W D orders of thyreo d gland 6 913 In Duncans Disea of I Pl I iladelpl a u London Saun ders 1947 — Winterstein H I I 13 I) 16 (1911) 18 93 (1921) —
Wolff H Kl n Ws hr 1918 310
Zondek S G u B er Bo e Z 4 113

5 Der Wasserhaushalt

In engster Beziehung zur M r l el an l nur kun tl ch von ihm aus didakt schen Grunden zu tre n W a erl au halt Auch der organische Stoffvechsel ist ohne d e W rl Korper undenkbar D e lel ens wichtige Bedeutung des Wa er I Thale von Milet Er sah in ihm sogar den Ursprung aller D D e W rbelt ere bestel en zu 60—70% aus Wasser und d eser Hundert t h te nederen Tieren immer m I r 100%. Das wasserre chste Organ I K p d e graue Nervensubstanz (85 b s 94%) das wasserarmste der K ch 4 twa n der Mitte steht d r quer gestreifte Muskel der etwa d tk rper vas ers enthalt mit 73 b s 77%. Der Was ergel alt der nzel h a ikt z ischen ??% beim Skelet und 83% beim Blute (Veil Z) b e ten parenchymatosen Organen be tragt er 70—80%. Enorm s nd d W eng n d e tagl ch s h in den Darm ergießen 600 cm³ Spe chel I 00 c M ft 500 cm³ Galle 700 cm³ Pankreas saft 600 cm³ Darmsaft et a 4 0 n (F Frey (Z) S 151) Noch l ohere Zahlen g bt neuerd ngs Gl I I D es großen Mengen d e etwa der Gesamtmenge Blut entsprechen k) der ins Blut zuruck D r alte Satz corpora non agunt nisi soluta I at fu den Wasserre cl tum schon den ent s he denden Grund aufgedecl t Hunger kann der Mensch et a 40—60 Tage aber dursten hochstens 1—2 Wochen

Der Was erbestand de Korper ird a Berordentl cl konst int gehalten Ras he Verminderungen um 10% fuhr n ber ts zu erhebl chen Storungen solche von 20—? % zum Tode D e stets patl log chen Zunahmen konnen enorme Au maße von 30—50 kg erfahren ohne la I e unm ttelbar zu gefahrden D e Korper organe abgesehen von dem Unterhautz llge el nehmen davon nur e nen kle nen Teil (etwa 3—5 kg) auf die Hauptn ngen ammeln s h in den Korperhohlen an

Der norm ile Was erwechsel in 4 Std betragt 6—8% des Bestandes der dabei g wohnl ch nur um 0 5—1 schwank t (Marx (Z) E Frey (Z))

Das Wasser ist durch e ne hohe spez fisch e nd latente Warme so e seine hohe Dielektriz tatskonstante au e chnet E ist e ne der d chtesten Materien (n 115 Mol)und I ate ne besonders große Ol erflacl nspannung D ese phys kal sc en und chem chen E genschaften ma hen es z e nem idealen Lo ungs und Adsorp t onsm t el Fluss ges Wasser ist wahr cheinl cl e ne Mischung von Dihydrol $(H_2O)_2$ und Trihydrol $(H_2O)_3$ E n Monohydrol (H_2O) ist ans heinend nur der Wasserdampf ein reines Trihydrol (H_2O) das E s Spektralanalyt sche Unter suchungen von Urey zeigten daß der Was erstoff im Was er n cl t nur aus einer Art von Atomen (H) besteht son lern auch noch solche m t doppelter Kern ma isotoper oder s hwerer Wasserstoff (H²) oder schweres Was er (H_2O) enthalt D e Mengen d eser otopen Be engung s d im allgeme nen sehr gering im Le tungs asser nur I 5000 im Organ smus wahrscheinlich erheblich mehr D e phys olog sche Bedeutung des schweren Was ers ist vorlaufig noch unklar Es

ist nicht einmal ganz sicher, ob eine solche überhaupt vorliegt oder aber ob es sich nur um zufällige Körperanhäufungen und Passagen, wie bei selteren Metalloiden handelt. Sicher ist, daß schweres Wasser in höherer Konzentration giftig wirkt. Die Fermentprozesse verlaufen dabei anscheinend langsamer. Samen keimen nicht, einzellige und Kleintiere gehen rasch zugrunde. Mäuse werden unruhig und bekommen abnorm starken Durst.

Unter *Wasserhaushalt* versteht man mit SIEBECK (Z) die Ordnung, die bei dauerndem Wasserwechsel Wasserbestand und -verteilung im Körper auf optimalem Niveau aufrecht erhält.

Sein Studium hat sich wie bei jedem anderen Nahr- und Körperstoff mit zwei Hauptproblemen zu befassen: einem Bilanzproblem und einem intermediären Umsatzproblem, wobei letzteres chemisch wegen der Einfachheit des Stoffes relativ einfach ist, physikalisch-chemisch dafür um so komplizierter.

Wasser wird aufgenommen einmal in Form von Flüssigkeiten aller Art und dann in Speisen. Dazu kommt noch das sogenannte Oxydationswasser, d. h. die Menge, die durch die Verbrennung der festen Nährstoffe im Körper entsteht. Die Verbrennung von 100 Cal organischem Nährstoff führt zu einer Wasserbildung von 10—13 g [weiteres Zahlenmaterial bei E. FREY (Z)]. Stammen sie aus Eiweiß-verbrennung, so sind es 9,3 g, die analogen Zahlen für Fett sind 11,3 g, für Kohlenhydrate 13,3 g. Will man einen ungefähren Anhaltspunkt für die Gesamtwasserzufuhr haben, so wiegt man am besten die ganze Nahrung mit den Flüssigkeiten, wie DOLL u. SIEBECK es empfohlen haben. Die Trockensubstanzmenge entspricht dann annähernd dem Oxydationswasser.

Die Ausscheidung erfolgt hauptsächlich im Harn, ferner im Stuhl und durch Haut und Lungen in Form der sogenannten perspiratio insensibilis. Der normale erwachsene Mensch nimmt bei der gewöhnlichen ausreichenden Kost von etwa 2400 Cal als Flüssigkeit 1—1½ l, in den Speisen 1—1½ l Wasser auf. Dazu kommen als Oxydationswasser 200—350 g/Tag.

Die *Harnmenge* beträgt bei gemäßigtem Klima nach der älteren Literatur (vgl. VIERORDT) 1500—1700 cm³, nach neueren Messungen von H. MARX etwa 1 l, bei Frauen durchschnittlich etwas mehr, bei Männern etwas weniger. Der Kot enthält normalerweise etwa 150—350 g Wasser, die Perspiration, die mit empfindlichen Waagen (von SAUTER oder GARVENS) während mehrerer Stunden durch Gewichtsabnahme leicht festgestellt werden kann, beträgt bei mittlerer Tagestemperatur in der Ruhe etwa 700—1000 g pro Tag (PETTENKOFER u. VOIT, ATWATER u. BENEDICT).

Zur *Schweißbildung* kommt es unter besonderen physiologischen Verhältnissen (hohen Außentemperaturen, starken Oxydationssteigerungen infolge intensiver Muskeltätigkeit) beim Gesunden dann, *wenn die in ihrem Ausmaße beschränkte* Perspiratio insensibilis zur Entwärmung des Körpers nicht ausreicht und die physikalische Wärmeregulation zur Verhinderung oder Beseitigung einer Wärmestauung mit Temperaturanstieg auf das Äußerste angespannt werden muß. Die Schweißverluste können dabei sehr beträchtlich sein. So verlor der korpulente und ungenügend trainierte O. KESTNER (mündliche Mitteilung) beim Aufstieg zur Cabanna Marguerita am Monte Rosa 5 kg an Gewicht. Wenn gewiß auch ein Teil dieser Abnahme durch Einschmelzung von organischem Körpermaterial bedingt war, so sind doch mindestens 3—3½ kg durch Schweißabgabe hervorgerufen. Außerdem kommt es bei Krankheiten (Entfieberung, akuten und chronischen Infekten, Tuberkulose, Rheumatismus, M. Basedow, schweren vasomotorischen Neurosen usw.) zur Schweißbildung. Wegen des Mangels an Schweißdrüsen kann der Hund nicht schwitzen. Er steigert dafür die Wasserdampfabgabe durch starke Beschleunigung der Atmung, das sogenannte Jacheln.

Für die *Aufstellung einer Wasserbilanz* gibt H Marx (Z) anscheinend in Selbstversuchen an Tagen von zwei verschiedenen Jahreszeiten folgendes instruktives Beispiel

Tabelle 21

H M 8 Jahre kg	6 11 19 9 g H O	3 5 1930 g H O
Wassereinfuhr		
in Getranken (Saft Kaffee Suppe)	800	1480
in Speisen	980	920
Oxydationswasser (400 Cal)	[illegible]90 (2300 Cal)	278
	2130	2678
Wasserausfuhr		
im Harn	1050	1420
im Stuhl	180	210
Haut und Lungen (berechnet aus 10 Einstundenversuchen)	820	1110
	2050	2740
Korpergewicht	+ 50 g	— 100 g
Berechnete Bilanz	+ 80 g	— 62 g

Die Differenzen von + 30 bzw — 38 g zwischen berechnetem und gefundenem Gewichtsverhalten sind so gering daß sie in die Fehlerbreite der schwierigen Bestimmungsmethoden mit ihren zahlreichen Messungen und Wagungen fallen Unstimmigkeiten zwischen Gewichtsverhalten und berechneter Bilanz wie sie einzelne Autoren vor allem im Sinne zu geringer Gewichtsverluste angeben sind wohl immer durch methodische Fehler bzw Unzuverlassigkeit der Versuchspersonen bedingt Wenn der Mensch bei Badern auch vielleicht ahnlich wie der Frosch kleine Mengen Wasser aufnehmen kann so geschieht das gewiß nicht aus der freien Luft

Der *Wasserhaushalt des Korpers wird geregelt durch den Durst* den starksten Naturtrieb den es gibt da Flussigkeitszufuhrsperre bald todlich wirkt

Unter *Durst* versteht man am zweckmaßigsten das Gefuhl das zu erhohtem Trinken fuhrt Nur das Trinken und die Menge des Getrunkenen sind Maßstab des Durstes Der Hauptfaktor fur die Entstehung des Durstgefuhls ist eine Erhohung der osmotischen Konzentration im extracellularen Raum Auch eine wesentliche Verringerung des Volumens der Extracellularflussigkeit und damit der kreisenden Blutmenge kann dazu fuhren Vom echten Durstgefuhl zu unterscheiden ist das Trockenheitsgefuhl im Munde [vgl Lancet Editorial (1953)] Ein falsches Durstgefuhl ist auch der unangenehme metallische Geschmack beim Salzmangelsyndrom (P A Cance)

Eine Erhohung des osmotischen Drucks im Extracellularraum beeinflußt die Zellen sowohl in ihrer außeren Gestalt als auch in ihrer inneren Zusammensetzung Die Zellen schrumpfen durch Wasserabgabe wobei der osmotische Druck in den Zellen zunimmt

Durst ist also im wesentlichen Gewebsdurst wie schon Claude Bernard annahm und durch Tierversuche bei Pferden und Hunden mit Oesophagus und Magenfisteln bewies

Moderne Untersuchungen z B von E J Towbin (1949) haben diese Befunde bestatigt

Intravenose Injektionen von hypertonischen Salzlosungen oder hypertonischen Losungen anderer Art (Natriumsulfat Natriumacetat Sorbit usw) rufen sofort Durst hervor (A V Wolf J H Holmes u M Gregersen 1950) Trockenheit der Mund und Rachenschleimhaut spielt fur die Entstehung des Durstes wenn

uberhaupt nur eine untergeordnete Rolle (TOWBIN BELLOWS) Auch die seltene kongenitale Aplasie der Speicheldrusen beim Menschen fuhrt nicht zu ver mehrtem Durst

Daß auch die Magenwand in der Entstehung des Durstes eine gewisse Rolle spielt (ADOLPH u NORTHROP) zeigt die Tatsache daß Dehnung der Magenwand z B durch Lufteinblasung zu einer partiellen Hemmung des Durstes und der Wasseraufnahme fuhrt

Der Angriffspunkt der den Durst auslosenden gesteigerten Konzentration der extracellularen Gewebsflussigkeit ist das Zentralnervensystem

Am Boden des 4 Ventrikels wurde schon von CLAUDE BERNARD und ECKARDT (Lit bei E GRAFE) ein sogenannntes Polyuriezentrum gefunden doch handelt es sich wahrscheinlich dabei um Bahnen von hohergelegenen Stellen zusammen gefaßter Organisation Bei dieser beruhmten Piqure kam es nicht nur zur Glykosurie sondern auch zur Polyurie Wegen Anstieg auch der Kochsalzkonzentration im Harn wurde die Piqure von den nach prufenden JUNGMANN u E MEYER als Salzstich bezeichnet Einstich ins Tuber cinereum von ASCHNER RICHTER LESCHCKE (zit bei E GRAFE 1936) u a fuhrte auch zu einer Vermehrung der Wasserausscheidung aber mit ver minderter Salzkonzentration Zweifel los gibt es aber auch noch hohere subcorticale und corticale Stellen von denen starke Diuresen ausgelost werden konnen Dafur spricht schon die Tat sache einer bewußten Durstempfin dung Durch starke Affekte laßt sich bei Hunden trotz Diureticis eine vollige Anurie erzielen (DOBREFF) Sehr inter essant ist in dieser Richtung auch der Hypnoseversuch von H MARX der schon durch Suggestion eines großen Trunkes eine typische Blutverdunnung und Diurese hervorrufen konnte

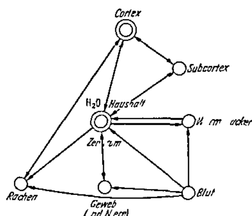


Abb 8 Schema von H MARX für die Faktoren des Wasserhaushaltes

Afferente Bahnen verlaufen nicht nur von den oberen Abschnitten des Ver dauungskanals sondern es lassen sich reflektorisch Diuresen von fast allen Korper stellen und Organen auslosen was bei der universalen Aufgabe des Wassers ohne weiteres verstandlich ist

Die efferenten Bahnen verlaufen sowohl im Vagus wie im Sympathicus ein großer Teil zur Niere daneben aber wahrscheinlich zu allen Korpergeweben viel leicht sogar bis in die letzte Zelle hinein (STOHR)

Die Nieren sezernieren wie Entnervungsversuche sicher zeigen auch un abhangig vom Nervensystem doch scheint die feinste Einstellung der Nieren tatigkeit nervos gesteuert zu werden (RHODE u ELLINGER) Die afferenten Nieren nerven stammen teils aus dem Vagus teils aus dem Sympathicus und zwar beim letzteren sowohl aus dem Splanchnicus wie aus dem Abdominalgeflecht der Aorta

H MARX bringt in seiner ausgezeichneten Darstellung des Wasserhaushaltes folgendes von mir etwas modifiziertes ansprechendes Schema das die fur den Wasserhaushalt wichtigsten Zentren und Faktoren wiedergibt (Abb 8)

Die Pfeile sollen die Einwirkungsrichtungen anzeigen Das Schema zeigt daß diese mit Ausnahme des Blutes alle zweiseitig sind

Ein sehr kompliziertes Problem stellt die *Diurese* dar Es erscheint zunachst so einfach anzunehmen daß das uber den Bedarf in das Blut einstromende Wasser

auf direktem Wege von den Nieren wieder eliminiert wird Dagegen spricht aber die Tatsache daß der größte Teil des aufgenommenen Wassers zunachst in den Depots (Haut und Muskulatur) zur Ablagerung kommt (HELLER UNDERHILL MAYR) und erst von hier aus je nach dem Fullungszustande der Depots wieder ins Blut abgegeben und dann von den Nieren erfaßt wird H MARX (Z) hat hier eine recht komplizierte Hypothese aufgestellt in der in Analogie zum Diabetes insipidus dem Hypophysenhinterlappenhormon die entscheidende Rolle zugeschrieben wird Auf die Begrundung und Kritik kann an dieser Stelle nicht eingegangen werden (vgl die Besprechung beim Diabetes insipidus)

Der adaquate Reiz fur das nervose Zentralorgan ist nach E MEYER nicht so sehr der Wassergehalt des Blutes als dessen Gehalt an osmotisch wirksamen Substanzen Wichtiger durfte wohl noch der Wasser und Elektrolytgehalt der Gewebe sein (NONNENBRUCH (Z) VEIL (Z)) wobei es allerdings noch unklar bleibt ob diese Verhaltnisse direkt oder indirekt auf die nervosen Zentralorgane ein wirken VERNEY nimmt O moregulatoren im Verzweigungsgebiete der Art Carotis interna an die ihre Erregungen zum Hypophysenhinterlappen leiten

Es scheint daß das Zentrum vor allem auf eine generelle Bedarfsanmeldung fur Wasserzufuhr reagiert wahrend der Wasserbedarf einzelner Organe sofern er nicht sehr hochgradig ist und durch Wasserverschiebung im Korper gedeckt werden kann peripher geregelt wird vielleicht durch Signale von den VATER PACCINIschen Korperchen die wie Osmometer wirken vielleicht auch im Sinne SCHADES lokal automatisch ohne Inanspruchnahme besonderer Zentren

Außer *zentralnervos wird der Wasserhaushalt auch hormonal von den Inkretdrusen gesteuert* An erster Stelle steht hier die Hypophyse bzw das Hypophysenzwischen hirnsystem Auf die hier vorliegenden zum Teil recht komplizierten und unuber sichtlichen Verhaltnisse soll erst spater bei der Besprechung des Diabetes insipi dus eingegangen werden Erwahnt sei hier nur daß die Einwirkung sich nicht auf den Wasergehalt der Gewebe sondern auf die Nieren sich vollzieht (OEHME) Die Beziehungen von Thyreoidea und Wasserhau halt hat vor allem EPPINGER näher studiert und klinisch verwertet (weitere Untersuchungen bei H MARX (Z))

Unterfunktion der *Schilddruse* fuhrt zur Verlangsamung des Wasserstoff wechsels und damit zur Erhohung des Wasserbestandes im Korper Überfunktion zu dem gegenteiligen Verhalten Es besteht also ein volliges Analogon zum Gesamt stoffwechsel Das Thyroxin facht also nicht nur die Zelloxydationen an sondern greift auch fordernd und beschleunigend in den intracellularen Wasserumsatz ein Auch im Blute kommen diese Dinge bei Schilddrusenkranken klar zum Ausdruck Wie DEUSCH zeigte besteht bei Myxodematosen eine Serumeindickung die durch Thyreoidpraparate ruckgangig gemacht werden kann

Übersichtlicher liegen die Dinge fur die Nebennieren doch tritt hier die neue Schwierigkeit auf daß bei den engen Beziehungen zwischen Adrenalin und vege tativem Nervensystem es nahezu unmoglich ist festzustellen ob die Nebennieren effekte direkt oder indirekt uber das vegetative Nervensystem sich auswirken Zu sammenfassend laßt sich sagen daß das Adrenalin zuerst die Diurese hemmt und dann manchmal — beim Menschen am unsichersten — steigert Die Ursachen der mit großer Regelmäßigkeit eintretenden initialen Hemmung sind Vasoconstriction in der Niere daneben vielleicht noch Bluteindickungen infolge Abdichtung der Capillarendothelien durch das Adrenalin

Die *Nebennierenrinde* beeinflußt die Verteilung des Wassers auf Intercellular raum und Intracellularraum (THADDEA sowie GAUDINO LEVITT) Nebennieren rindenextrakt wirkt diuretisch (MARGITAY BRECHT u PETARNYE)

Die *Ovarien* wirken der Hauptsache nach nur indirekt auf den Wasserstoffwechsel ein indem ihr Ausfall zu Fettansatz pradisponiert und daß dadurch Veranderungen im Wassergehalt bedingt sein konnen Es gibt aber vereinzelt auch Beobachtungen in denen bei geringer oder geschwundener Ovarialtatigkeit ohne nachweisbare Herz oder Nierenveranderungen Ödeme auftreten — Auf die Beziehungen des Insulins zum Wasserhaushalt soll erst bei Besprechung des Diabetes mellitus eingegangen werden

Zu den innersekretorischen Organen ist vor allem durch die Untersuchungen von LAMSON und PICK noch ein weiteres Organ von großer regulatorischer Bedeutung fur den Wasserhaushalt hinzugekommen namlich die Leber

LAMSON fand bei Hunden daß nach Leberausschaltung die auf Epinephrininjektion eintretende Eindickung des Blutes ausblieb er fuhrt dies auf den Fortfall einer durch Epinephrin sonst hervorgerufenen Sperrung der Lebervenen zuruck

PICK u Mitarb besonders MAUTNER die gleichzeitig ahnliche Versuche anstellten denken außer der Regulation durch die venosen Sperrvorrichtungen sogar an eine *hormonale Wirkung der Leber* ohne allerdings in dieser Richtung zwingende Beweise beibringen zu konnen

Nachst der Muskulatur ist zweifellos die Leber das Hauptspeicherorgan fur Wasser Das gilt nicht nur fur orale sondern auch fur parenterale Zufuhren Bei einem Wassergehalt von 70% enthalt sie etwa 1000—1200 cm³ H O entsprechend 2 8—3 0% des gesamten Korperwassers Bei sehr großen Wasseraufnahmen steigen die Zahlen bis zu 9% des Ausgangsgewichtes so daß die Leber fuhlbar wird und daß bei Tiersektionen nach großen Wasser und Salzinjektionen das Wasser in Tropfen auf der Schnittflache steht Es handelt sich dabei nicht nur um einen vermehrten Blutgehalt *sondern um eine echte Wasserspeicherung in den Leberzellen* die auch histologisch in Form ausgedehnter Vacuolenbildung nachgewiesen werden konnte (RAUM) Welch enorme Wasser bzw Blutmengen die Leber aufzunehmen vermag zeigt am deutlichsten die oft gewaltige Stauungsleber bei Herzinsuffizienzen in geringer Form manchmal das erste Zeichen und nach wirksamer Therapie oft der letzte Rest einer Dekompensation Die hervorragende diuretische Wirkung von Salyrgan und anderen Hg Praparaten hat ihren Angriffspunkt an der Leber vielleicht durch Verbindung mit den gleichfalls diuretisch wirkenden Gallensauren

Wasser kommt im Organismus in sehr verschiedener Anordnung vor frei verschieblich in Blut und Lymphe relativ beweglich als Zwischenflussigkeit in den Gewebslucken und die Hauptmenge fest eingeschlossen in den Gewebszellen selbst *Im letzteren Falle ist ein Austausch nur durch die Zellmembran hindurch moglich* er vollzieht sich in der Regel nach den Gesetzen des osmotischen Druckes worunter der auch manometrisch direkt bestimmbare Druck verstanden wird den eine in Wasser geloste Substanz verglichen mit dem reinen Losungsmittel ausubt Entscheidend fur den Austausch ist in zweiter Linie die Beschaffenheit der Zellmembran Nach den Vorstellungen von OVERTON soll sie mit Lipoiden durchtrankt sein so daß die Frage der Lipoidloslichkeit die entscheidende Rolle spielt OVERTON und H MEYER haben hieruber sehr wichtige Untersuchungen angestellt die sie zur Aufstellung der Lipoidtheorie der Permeabilitat gefuhrt haben Diese hat sich als außerordentlich fruchtbar erwiesen Immerhin ist sie in den letzten Jahren stark ins Wanken gekommen (Zusammenfassendes daruber bei WINTERSTEIN) vor allem durch den schon erwahnten Nachweis wasserloslicher Lipoide und viele Widerspruche mit experimentellen Befunden In ihrer Allgemeingultigkeit ist sie heute kaum noch aufrechtzuerhalten

Außer einer eventuellen lipoiden Phase spielen Oberflächenwirkungen, vor allem die Absorption eine überragende Rolle (vor allem J. Traube und Warburg, Zusammenfassung Wintersteın). Schließlich ist noch maßgebend die komplizierte Innenstruktur der Zelle, unabhängig von der Plasmahaut, doch ist diese einer detaillierten Untersuchung schwer zugänglich.

Über die hauptsächlichsten Stoffe, um die es sich bei dem Austausch zwischen Zelle und umgebender Flüssigkeit handelt, gibt Peteps (Z) folgende gute Übersicht:

Zwischenflüssigkeit		*Intracelluläre Flüssigkeit*
Eiweiß	$<$	Eiweiß (höher differenziert)
Na	$>$	(Na)
K	$<$	K
Ca		(Ca)
Mg	$<$	Mg
Cl	$>$	(Cl)
HCO_3	$<$	HCO_3
P (anorg.)	( )	P (anorg.)
P (organ.)		P (organ.)
Creatin	$<$	Creatin
Creatinin	( )	Creatinin
Harnstoff		Harnstoff
Zucker	(—)	Zucker
Aminosäuren	( )	Aminosäuren, Glykogen, Nucleotide usw.
Enzyme, Coenzym u. w.	$<$	Enzyme, Co-Enzyme usw.

Die Spitzen der Winkel zeigen in der Richtung der geringeren Konzentration. Die Klammern bedeuten, daß noch Unsicherheiten bestehen und die Verhältnisse noch nicht ganz geklärt sind. Im übrigen muß auf die Originalanmerkungen verwiesen werden [Peters (Z)].

Es ist selbstverständlich, daß diese Aufzählung nur die wichtigsten Austauschstoffe, die näher untersucht sind, umfaßt.

Veränderungen im Na-Austausch führen im allgemeinen zu Störungen des Wasserhaushaltes, während Veränderungen im K-Gleichgewicht Störungen des Zellstoffwechsels anzeigen.

Da der Wasserhaushalt der Zellen, abgesehen von den Einzeligen, einer direkten Beobachtung nicht zugänglich ist, sucht man indirekte Schlüsse aus der *Untersuchung des Blutes* zu ziehen. Es unterliegt auch keinem Zweifel, daß die Zusammensetzung des Blutes für viele Vorgänge im Gewebsstoffwechsel ein gutes Spiegelbild liefert. Das Blut ist eben nicht nur Mittel für den Wassertransport, sondern auch für die Wasserumsatzregulation. Blutverdünnung spricht, sofern nicht vorher große Flüssigkeitsaufnahmen stattgefunden haben, für Flüssigkeitseinstrom aus dem Gewebe, umgekehrt Bluteindickung für Wasserretentionen, sofern nicht gleichzeitig eine starke Diurese besteht. Die Beurteilung ist im einzelnen aus methodischen und anderen Gründen [Ungleichheit der einzelnen Blutprovinzen, Verschiedenheit der vasomotorischen Mechanismen, Plasmaspeicherung (Wipple u. Mitarb.), Blutdepots (Barcroft), Stand der Hämotopoese usw.] oft außerordentlich schwierig [eingehende Besprechung der zahlreichen einschlägigen Arbeiten bei H. Marx (Z)]. Wassertrinken führt stets zu einem deutlichen Absinken der Erythrocyten und einer Zunahme der Blutplasmamenge, ein Vorgang, der beim Normalen nach 4—5 Std. wieder abgeklungen ist, bei Kranken (Nephritis, Herzinsuffizienz, Lebercirrhose) sich aber oft in die Länge zieht. Umgekehrt führt die Diurese zu einer Plasmaverminderung, eventuell bei Anwendung starker Diuretica zuerst zu einer Vermehrung infolge Flüssigkeitseinstrom aus den Depots und Geweben. Zur Bluteindickung mit echter Plasmaverminderung kommt es auch

Im Falle von STRAUSS betrugen sie sogar 67 g bei einem Kochsalzbestand des Körpers von etwa 150 g Im anschließenden Durstversuche von KUNSTMANN trat eine Störung der NaCl Ausscheidung ein Interessant im Hinblick auf die Polydipsie und den echten Diabetes insipidus dessen Studium die Veranlassung zu diesen heroischen Versuchen war ist die von REGNIER und KUNSTMANN beschriebene Beobachtung daß die Energie nach wochenlangem Trinken der gewaltigen Wassermengen damit aufzuhören fast ebenso groß sein mußte wie die zum Trinken der großen Flüssigkeitsmengen Es entwickelte sich ein ungeheurer Durst der bei normaler Flüssigkeitszufuhr erst allmählich verschwand Wenn STRAUSS das bei seinen Versuchspersonen nicht bestätigen konnte so lag das wohl an der weit geringeren Flüssigkeitszufuhr

Auf die Verhältnisse beim Diabetes insipidus soll erst später eingegangen werden (vgl Kap D insip) Überblickt man die wesentlichen Faktoren und Aufgaben des Wasserhaushaltes so ergibt sich daß sie von einer Vielseitigkeit und Dringlichkeit sind wie bei kaum einem anderen Bestandteile unserer Nahrung Das ἄριστον μὲν ὕδωρ des Thales von Milet hat seine reale Berechtigung Als wichtigste Faktoren des Wasserhaushaltes nennt KLINKE *zusammenfassend*

1 Die hydrodynamische Wirkung der Herzaktion der Körperbewegung und des Lymphstromes
2 Die osmotischen Verhältnisse im Körper
3 Die kolloidosmotischen (onkotischen) Wirkungen der Körperkolloide
4 Die elektrischen Kräfte des Wassertransportes
5 Die chemischen Kräfte

Die Bewegungen des Flüssigkeitsstromes ermöglichen überhaupt erst einen Flüssigkeitswechsel Der osmotische Druck hat entscheidende Bedeutung nicht nur für den Austausch von Wasser sondern auch von allen wasserlöslichen Stoffen der Zellen besonders auch den Salzen Das Membranproblem ist dabei von einer außerordentlichen Kompliziertheit Der Quellungsdruck spielt für die Wasserbewegungen zweifellos eine große Rolle wenn auch FISCHERS Theorie heute kaum noch zu halten ist

Der elektrische Faktor den besonders R KELLER betont hat besteht vor allem darin daß das Wasser als Absorptionswasser dielektrisch sich anders verhält wie der aus der anorganischen Chemie bekannte Stoff mit den Dielektrizitätskonstanten von 82 Durch den Kontakt mit den Gewebskolloiden bekommt das Wassermolekül eine positive Ladung die zu einer elektrischen Anziehung der stärker negativ geladenen Gewebskolloide führt Ursache der letzteren ist nach KELLER die Gewebsatmung Zu den chemischen Kräften rechnet KLINKE (Z) auch die Colloidalterung den Zusammenschluß von Molekülen die Umbildung von Kolloiden usw

Erst das Wasser ermöglicht den außerordentlich komplizierten Mineralhaushalt der Zelle wobei die Beziehungen zum Kochsalz die engsten sind Der Parallelismus bei Retention und Ausscheidung ist hier ein weitgehender wenn auch keineswegs gesetzmäßiger Im allgemeinen hält 1 g NaCl 100 cm³ Wasser im Körper zurück aber es kann auch trocken oder in viel höherer Konzentration gespeichert werden vor allem in der Haut wie besonders die französische Klinik LEVA MAGNUS u a gezeigt haben [Lit bei H MARX (Z)]

Auch *der Umsatz der organischen Nahrstoffe zieht den Wasserhaushalt in seinen Dienst* nicht nur als Lösungs und Transportmittel für ihre wasserlöslichen Bausteine und Abbauprodukte sowie den physikochemischen Austausch zwischen Zellen und umgebenden Medium Vielmehr spielt das Wasser auch eine sehr wesentliche Rolle bei der Ablagerung von Eiweiß Kohlenhydraten und Fetten

Lebendiges Protoplasmaeiweiß braucht etwa das Vierfache seines Gewichtes an Wasser zur Ablagerung im Körper, während das Mast- oder Vorratseiweiß offenbar mehr in trockener Form abgelagert wird und seinen geringen Bedarf an Quellungswasser den vorhandenen Beständen des Körpers entnimmt. Dieses verschiedene Verhalten muß aus der Tatsache gefolgert werden, daß starke Eiweißmastungen bei Tieren und Menschen möglich sind, ohne daß das Körpergewicht nennenswert ansteigt.

Ganz ähnlich liegen die Dinge für die Kohlenhydrate. Auch hier ist nach ZUNTZ im allgemeinen eine 3—4fache Menge Wasser zum Ansatz nötig, doch kann man aus dem Verhalten des Gewichtes bei hochgradiger Kohlenhydrat- und Fettmast schließen, daß auch hier analog dem Masteiweiß bei der Ablagerung manchmal weniger Wasser erforderlich ist.

Sicher ist, daß bei sinkendem Protoplasmabestande selbst hochgradige Überernährung mit Kohlenhydraten zu erheblichen Wasserabgaben führen kann (GRAFE). Zum Teil sind das allerdings Maskierungen durch sekundäre Wasserausschwemmungen infolge vorausgegangener Unterernährung.

Am größten sind die Schwankungen beim Fett. Es geht das nicht nur aus unzähligen klinischen Beobachtungen bei Fettsüchtigen hervor, auf die noch später einzugehen ist (vgl. Kap. Fettsucht), sondern vor allem aus den ungeheuren Schwankungen des Wassergehaltes im menschlichen Fett. Nach SCHIRMER bewegt er sich zwischen 5—71 %, etwas enger (7—46 %) sind die Analysenzahlen von BOZENRAAD. Wenn dieser letztere Autor Mittelwerte von 10 % für Fette und 30 % für Magere angibt, so ist mit derartigen Zahlen nicht viel anzufangen. Es läßt sich nur allgemein sagen, daß mit zunehmender Stärke der Fettablagerung dessen Wassergehalt abnimmt und daß andererseits mit der Reduzierung der Fettvorräte im Körper durch Unterernährung und Medikamente deren Wassergehalt steigt.

Besondere Verhältnisse gelten für das Wachstum. Wie vor allem M. RUBNER eingehend gezeigt hat, ist z. B. bei niederen Zellen und Tieren das Wasser geradezu ein Indicator für das Alter. Je jugendlicher Zellen und Gewebe, desto größer der Wassergehalt. Das gilt auch für den menschlichen Säugling.

Literatur

I. *Zusammenfassende Darstellungen (Z).*

Zu den S. 67 verzeichneten zusammenfassenden Darstellungen des *Mineralstoffwechsels*, in denen auch der Wasserhaushalt vielfach mitbehandelt wurde, kommen noch folgende Sonderbearbeitungen:

BERNARD, CLAUDE: Leçons sur les propriétés physiol. et sur les altérations pathol. des liquides de l'*organisme*. Paris (1859).

FISCHER, M. H.: Kolloidchemie der Wasserbindung. Dresden (1928). — FREY, E.: Nierentätigkeit und Wasserhaushalt. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 19[illegible]1.

HAMBURGER, J.: Osmot. Druck u. Ionenlehre in den medizin. Wissenschaften. 3 Bd. Wiesbaden: Bergmann 1902—1904. — HELLER, H.: Erg. inn. Med. 36, 663 (1929).

KLINKE, K.: Handb. d. Biochem., 2. Aufl., Ergänzungswerk Bd. 3, S. 4[illegible]9 (1936).

MARX, H.: Der Wasserhaushalt des gesunden u. kranken Menschen. Berlin: Springer 1935.

NONNENBRUCH, W.: Pathol. u. Pharmakol. d. Wasserhaushaltes. Handb. d. norm. u. pathol. Physiol., [illegible] Aufl., Bd. 8, S. 2[illegible] (19[illegible]5).

OEHME, C.: Grundzüge der Ödempathogenese. Erg. inn. Med. 30, 1 (19[illegible]6).

PETERS, J.: Physiologic. Rev. 24, 491 (1944). — Water balance in health and disease. In DUNCANS Diseases of metab., [illegible] ed., S. 271. Philadelphia u. London: Saunders (1947).

ROWNTREE, L. G.: Physiologic. Rev. 2, 116 (1922). — ROWNTREE, L. G., G. E. BROWN and G. M. ROTH: The volume of the blood and plasma. Philadelphia (19[illegible]9).

SCHADE, H.: Wasserstoffwechsel. Handb. d. Biochem., [illegible] Aufl., Bd. 8, S. 149 (19[illegible]). — Über Quellungsphysiol. u. Ödementstehung. Erg. inn. Med. 3[illegible], 4[illegible] (19[illegible]7). — SCHWENKENBECHER, A.: Handb. d. *norm.* u. pathol. Physiol. Bd. 4, S. [illegible]0[illegible] (19[illegible]9). — SIEBECK, R.: Handb. d. norm. u. pathol. Physiol. Bd. 17, S. 161 (19[illegible]6).

THANNHAUSER, S. J.: Lehrb. d. Stoffwechsel u. d. Stoffwechselkrankheiten, S. 608. München: Bergmann 19[illegible]9.

VEIL W H Physiologie und Pathologie des Wasserhaushaltes Erg inn Med 23 648 (1923) — VILLA L Ricambio idrico Mailand Villardi 1932

II Einzelarbeiten

ADOLPH E F and J P NORTHOP Amer J Physiol 161 374 (1950) — ATWATER and F G BENEDICT Experiments on the metabolism of water and energy Zit bei H SCHADE (Z) S 169 — ATZLER E u G LEHMANN Pflugers Arch 190 118 (1924)
BARCROFT J Die Atmungsfunktion des Blutes deutsch von FELDBERG I u II Teil Berlin Springer 1927 u 1929 — BELLOWS R F Amer J Physiol 125 87 (1939) — BOZENPAAD Dtsch Arch klin Med 103 120 (1911)
MCCANCE R A Lancet I 1936 823 — CHABANIER H J of Physiol 28 841 (1931)
DEUSCH G Dtsch Arch klin Med 134 342 (1920) — DOBREFF M Pflugers Arch 213 511 (1926) — DOLL H u R SIEBECK Dtsch Arch klin Med 116 549 (1914)
ELLINGER PH Handb d norm u pathol Physiol Bd 4 S 340 (1929) — EPPINGER, H Zur Pathol und Ther der menschl Ödeme Berlin Springer 1917
GAUDINO M and M F LEVITT J Clin Invest 28 1487 (1949) — GEIGY Ärzte Agenda 1951 — GRAFE E Dtsch Arch klin Med 113 1 (1913) — Die nervose Regulation des Stoffwechsels In Handb d Biochem 2 Aufl Erganzungswerk S 687 1936
HELLER H J of Physiol 76 1 (1932) — HOLMES J U and M J GREGERSEN Amer J Physiol 162 326 (1950)
JUNGMANN u E MEYER Arch exper Path u Pharmakol 73 49 (1913)
KALK H zit bei H MARX (Z) S 196 — KAUFFMANN F Berl klin Wschr 1921 1046 KELLER P Erg Physiol. 30 293 (1930) — KUCHENMEISTER H u J TRAUBE Ärztl Fortb 1 278 (1947) — KROGH A The anatomy and Physiology of capillaries New Haven (1929) — KUNSTMANN Arch exper Path u Pharmakol 170 703 (1933)
LANCET Editorials 1953 — LAMSON J Pharmacol a Exper Ther 16 125 (1920) — LAMSON and POCA 17 481 (1921) — LOEB J Über physiol Ionen wirkungen Handb d Biochem I Aufl II 104 (1910)
MAUTNER H u E PICK Munch med Wschr 1915 1141 — Biochem Z 127 12 (1922)
MAUTNER H Arch exper Path u Pharmakol 126 255 (1927) dort auch die fruheren Arbeiten — MARGITAY BRECHT A u PETÁRNYE Z exper Path u Pharmakol 19 405 (1941) — MARX H Klin Wschr 1926 92 — MAYR J K Virchows Arch 284 354 (1932) — MEYER H H Zus fas in H H MEYER u R GOTTLIEB Experimentelle Pharmakol als Grundlage d Arzneibehandlung 3 Aufl 1920 — MEYER L F u H RIETSCHEL Berl klin Wschr 1908 2217 — MOLITOR u E P PIEK Arch exper Path u Pharmakol 97 319 (1923) — MULLER L R Dtsch med Wschr 1920 I
OEHME C Dtsch med Wschr 1922 277 — OVERTON E Studien uber die Narkose Jena Fischer (1901)
PETTENKOFER M u C VOIT Z Biol 2 459 (1866)
RAUM J Arch exper Path u Pharmakol 29 353 (1892) — REGNIER Arch exper Path u Pharmakol 18 139 (1922) — RICHTER and CURT Brain 53 76 (1930) — ROHDE E u PH ELLINGER Zbl Physiol 27 12 (1913)
SCHIFF Klin Wschr 1926 1826 — Erg inn Med 35 519 (1929) — SCHIRMER Arch exper Path u Pharmakol 89 263 (1921) — STOHR Ph Z Zellforsch 10 (1930) 16 (1932) — STRAUSS H Klin Wschr 19.. 1302
THADDEA S Die Nebennierenrinde Leipzig Thieme 1936 — TOWLIN E I Amer J Physiol 159 533 (1949) — TRAUBE J Pflugers Arch 105 541 (1904) 123 419 (1908)
UNDERHILL F P Amer J Physiol 95 348 364 (1930) — URAY zit bei H MARX (Z) S 4
VERNEY B Z exper Path u Pharmakol 205 367 (1948) — VIERORDT H Daten und Tabellen 3 Aufl Jena Fischer 1906
WARBURG O Erg Physiol 14 314 (1914) — WINTERSTEIN H Die Narkose 2 Aufl Berlin Springer (1926) — WIPPLE u Mitarb Amer J Physiol 51 205 (1920) 53 151 (1920) 56 313 (1921) 61 138 (1922) — WOLF A V Amer J Physiol 161 75 (1950)
ZUNTZ N Lehrbuch d Physiol

6 Die Vitamine

a) Allgemeine Vorbemerkungen

Bis in die ersten Jahre des 20 Jahrhunderts wurde ganz allgemein angenommen daß die bisher besprochenen Nahrungsstoffe zur Erhaltung und Fortpflanzung des Lebens vollig ausreichend seien Es hing das damit zusammen daß fruher stets mit Nahrungsmitteln und nicht mit Reinsubstanzen ernahrungs physiologische

Versuche angestellt wurden Erst als FORSTER und später vor allem LUNIN (unter v BUNGE) Untersuchungen mit chemisch reinen Nahrungsgemischen anstellten ergab sich die merkwürdige Tatsache daß die benutzten Tiere (Hunde und Tauben) nicht am Leben zu erhalten waren die schon 1884 angestellten rätselhaften Versuche gerieten aber bald in Vergessenheit HOPKINS sprach dann 1906 zuerst den Gedanken aus daß für das Bedürfnis des tierischen Organismus ein Gemenge der bekannten Nahrstoffe nicht ausreichend sei Die ersten beweisenden Experimente brachten dann in den nächsten Jahren die bekannten Fütterungsversuche mit lipoidfreier Nahrung von STEPP bei Mäusen und von HOPKINS selbst

Damit war die erste experimentelle Grundlage für die lebenwichtige Bedeutung noch unbekannter Nahrstoffe geliefert nachdem die Klinik schon früher Insuffizienzkrankheiten angenommen hatte TAKAKI (1882) und vor allem EYKMAN hatten die Beri Beri Krankheit auf einseitige Reisernahrung und zwar den Verzehr von poliertem Reis zurückgeführt

Für die unbekannten Ergänzstoffe prägte dann 1912 FUNK (Z) der auf diesem Gebiet besonders wertvolle Arbeiten und Zusammenstellungen machte den Namen Vitamine der sich rasch einbürgerte HOPKINS und HOFMEISTER sprachen von accessorischen Nahrstoffen ARON von Extraktstoffen K BERG von Komplettinen (Lit in den zusammenfassenden Darstellungen (Z))

Die Definition der besonderen lebenotwendigen Nahrstoffe die der Korper selbst nicht herstellen kann stößt auf Schwierigkeiten die mit immer tieferem Eindringen in diese außerordentlich komplizierte Materie sich nur vermehrt haben

In oberflächlicher Fassung kann man die Vitamine als selbständige oder in ihren Vorstufen aus dem Pflanzenreich stammende Substanzen bezeichnen die in einer ausreichenden Nahrung enthalten sein müssen und deren Fehlen im Organismus Krankheitserscheinungen (Avitaminosen Hypovitaminosen) herbeiführt

Da eine scharfe Abgrenzung gegenüber Hormonen und zum Teil auch Fermenten sich heute nicht mehr durchführen läßt erscheint mir die allgemein gehaltene und ziemlich allgemein akzeptierte Definition von H VON EULER daß Vitamine und Hormone für den Lebenslauf unentbehrliche organische Katalysatoren und Wirkstoffe der Natur sind am zweckmäßigsten Es empfiehlt sich dabei den Zusatz organisch zu machen da sonst auch Eisen Jod und andere Spurenelemente unter die Vitamine zu rechnen wären

Die Vitamine sind weit in Pflanzen und Tierwelt verbreitet und wirken in kleinsten calorisch nicht in Betracht kommenden Mengen

Wahrscheinlich hat jede Organzelle die meisten Vitamine zum normalen Ablauf ihres Eiweiß Kohlenhydrat und Fettumsatzes nötig wenn auch einzelne Vitamine für bestimmte Organsysteme besondere Bedeutung und Sonderaufgaben haben Über die Bedeutung der Vitamine für den Mineralstoffwechsel ist vorläufig noch fast nichts bekannt Daß sie indirekt über andere Stoffwechselvorgänge auf ihn einwirken dürfte wohl sicher sein

Während in der 1 Auflage dieses Buches im Jahre 1930 nur 5 Vitamine bekannt waren wobei das sog das Vitamin F damals noch umstritten war ist ihre Zahl bis heute auf mindestens 21 (6 sind heute noch fraglich) angewachsen und es ist noch keineswegs sicher daß damit alle erfaßt sind Schon die Tatsache allein zeigt welche ungeheuren Fortschritte die Wissenschaft auf diesem wichtigen Gebiete der Ernährung in den letzten 2½ Dezennien gemacht hat

Die folgende Zusammenstellung der bis 1952 bekannten Vitamine ist der 7 Aufl der ausgezeichneten Monographie von STEPP KÜHNAU u SCHRODER (Z) entnommen

Tabelle 22 *Ergänzte Übersicht über die bisher bekannten Vitamine (nach Stepp Kuhnau u Schroder)*

*Die nachweislich für den Menschen bedeutungsvollen Vitamine sind mit * bezeichnet*

Buchstabenbezeichnung des Vitamins	Chemischer Trivialname des Vitamins	Bezeichnung des Vitamins nach der Funktion	Bemerkungen
	I Fettlösliche Vitamine		
*1 Vitamin A	Axerophthol	Antixerophthalmisches Vitamin antiinfektioses Vitamin Epithelschutz vitamin	Kommt in der Natur in mehreren Formen vor
*2 Vitamin D	Calciferol	Antirachitisches Vitamin	
*3 Vitamin E	Tokopherol	Antisterilitatsvitamin Fruchtbarkeitsvitamin	
*4 Vitamin K	Phyllochinon	Antihamorrhagisches Vitamin Koagulationsvitam	
5 Vitamin F	Linolsaure u a hoch ungesatt Fettsaure	*Antiacrodyniefaktor*	
	II Wasserlösliche Vitamine		
*6 Vitamin B_1	Aneurin Thiamin	Antineuritisches Vitamin Beriberischutzstoff	Bestandteil der Co carboxylase
*7 Vitamin B_2	Lactoflavin Riboflavin	—	Bestandteil d Flavin nucleotide
*8 —	Nicotinsaure I amid Niacin	Pellagraschutzstoff des Menschen P P Faktor	Bestandteil der Co dehydrasen I u II
*9 Vitamin B_6	Adermin Pyridoxin (Pyridoxal Pyridoxamin)	Pellagraschutzstoff der Ratte Antiacrodynie faktor (z T)	
*10 —	Pantothensaure	antigrey hair factor Achromotrichiefaktor (z T)	*Bestandteil des Co enzyms A*
*11 —	z B Cholin	Gruppe der lipotropen Methyldonatoren	Bestandteil der Co phosphatase Kommt in mehr Formen vor
12 —	Inosit	Antialopecievitamin	—
13 Vitamin H	p Amino benzoesaure	—	—
14 Vitamin H	Biotin	Hautfaktor antiseborrhoisches Vitamin	Bestandteil des Biocytins
15 —	Folsaure komplex (fol acid)	Anti egg white injur Faktor	Nicht einheitl Gruppe von Vitaminen die einander chemisch genetisch u funktionell sehr nahestehen
*a) Vitamin M Vitamin B LC Faktor SLR Faktor GPF1	Folsaure i eS Pteroyl glutaminsaure	Antianamisches Vitamin (z T) Aleucie verhutendes Vitamin	—
*b) Garungs faktor LC Faktor	Pteryltri glutaminsaure Peropterin	—	—
*c) Vitamin B Konjugal Faktor R Faktor U	Pterotylhepta glutaminsaure Folsaurekon jugat aus Hefe	—	—
*d) SFR Faktor	Rhizopterin	—	—
e) Vitamin B_{10}	—	feathsering factor	vielleicht identisch mit c
b) Vitamin B_{11}	—	Huhnerwachstumsfaktor	
*g)	Citro vorumfaktor *folinic acid*	—	—

Tabelle [illegible] (Fortsetzung)

Buchstabenbezeichnung des Vitamins	Chemischer Trivialname des Vitamins	Bezeichnung des Vitamins nach der Funktion	Bemerkung
16 Vitamin B_{12}	Erythrolin	Antiperniziosastoff animal protein factor (APF)	Nicht einheitlich
17 Vitamin B_{13}	—	—	Wachstumsfaktor für Ratte und Schwein
18 Vitamin B_{14}	—	Zellproliferationsfaktor	Kann aus Folsäure u Xanthopterin gebildet werden
19	—	Grasfaktor	Fördert Rattenwachstum
20 Vitamin C	Ascorbinsäure	Antiskorbutisches Vitamin	—
21 Vitamin P Gruppe	Citrin Rutin und Epicatechin	Permeabilitätsvitamin	Nicht einheitlich biologische Funktion noch unklar
III Exogene Wirkstoffe deren Vitamincharakter nicht gesichert ist			
1 Vitamin B_3	—	Thermolabiler Wachstumsfaktor der Taube	Existenz zweifelhaft
2 Vitamin B_5	—	Thermolabiler Wachstumsfaktor der Ratte	
3 Faktor S	Strepogenin	Unscharf definierter Wuchsfaktor für Vögel und Säuger	—
4	Ergostanylacetat	anti stiffness factor für Meerschweinchen	—
5 Vitamin T	—	—	Gemisch verschiedener Wuchsstoffe
6	Chondroitin	anti-gizzard erosion factor Reizfaktor	—

In Amerika wird häufig das Vitamin B_1 als Vitamin B schlechthin, das Vitamin B_2 als Vitamin G bezeichnet. Vitamin F nennen EVANS (19[illegible]8) und ONCKEN (1935) ein Gemisch lebenswichtiger, im Körper nicht synthetisierbarer, hochungesättigter Fettsäuren (vgl. S. 46), deren Fehlen in der Kost bei Ratten Hautnekrosen, Sterilität und Urämie herbeiführt.

Die Bezeichnung der einzelnen Vitamine mit Buchstaben und Zahlen hat zum Teil ihren historischen Grund. Vitamin A wurde zuerst (1913) entdeckt, B endgültig gesichert 1919, C 1927/28, D 1930–33, E 19[illegible]6—1936. Die weiteren Bezeichnungen wurden teils in Fortführung des Alphabetes, teils willkürlich oder nach dem Anfangsbuchstaben ihrer wichtigsten Funktion gewählt.

Die Numerierung der 11 Stoffe des B-Komplexes geschah im wesentlichen in der Reihenfolge, in der sie entdeckt und beschrieben wurden.

Nach ihrer Löslichkeit werden die Vitamine in 2 große Gruppen, fettlösliche und wasserlösliche eingeteilt. Es ist das aber nur ein sehr äußerliches Einteilungsprinzip. Am zweckmäßigsten wäre eine Gruppierung nach ihren Sonderaufgaben. Da diese aber für jeden einzelnen Stoff meist sehr vielfältig und zum Teil noch ungeklärt sind, ist wenigstens vorläufig eine solche Einteilung nicht möglich. Chemisch sind es auch so außerordentlich verschiedene Stoffe, daß eine Klassifizierung in dieser Richtung erst recht nicht in Betracht kommt. Eine weitere Einteilung hinsichtlich der Art der physiologischen Wirkung unterscheidet prosthetisch wirksame an Eiweiß gekoppelte Vitamine von fermentartigem Charakter (B-Gruppe, Vitamin K(?)) und induktiv wirksame (die übrigen, insbesondere A, C, D, E), vgl. die tabellarische Zusammenstellung bei J. KÜHNAU (Z).

Die *Beziehungen der Vitamine zu den Hormonen und Fermenten* nicht nur in ihrer gegenseitigen Wirksamkeitsabhängigkeit, sondern auch in chemischer Beziehung sind außerordentlich eng. So ist z. B. das Vitamin B_2 Lactoflavin ein

Bestandteil von mindestens 5 Fermenten Auf diese Dinge soll bei Besprechung der einzelnen Vitamine gesondert und spater im Zusammenhang eingegangen werden

Ebenso muß hinsichtlich des zum Teil noch ungeklarten *Vitaminbedarfs* beim Menschen auf die entsprechenden Abschnitte verwiesen werden Ganz allgemein sei hier nur gesagt daß es sich vielfach nur um Anhaltspunkte der Großenordnung im gunstigsten Falle um Durchschnittszahlen handelt wobei zu bedenken ist daß der Vitaminbedarf nicht nur der verschiedenen Menschen im Vergleich zueinander sondern auch des Einzelmenschen zu verschiedenen Zeiten und unter verschiedenen Umstanden außerordentlich schwankt Das gilt vor allem fur Alter Wachstum Geschlecht Arbeit Graviditat Lactation und Krankheitszeiten Nur beim Vitamin C sind die Verhaltnisse einigermaßen bekannt Hinsichtlich des Vitamingehaltes der wichtigsten Nahrungsmittel sei auf die Analysentabellen von STEPP KUHNAU u SCHRODER (Z) ferner von LANG RANKE (Z) sowie vor allem die das bisherige Analysenmaterial ziemlich vollstandig enthaltende Zusammenstellung von DROESE und BRAMSEL verwiesen

Folgende Tabellen Nr 23 u 24 der Darstellung von LANG RANKE (Z) entnommen bringen Angaben uber den Gehalt der wichtigsten Nahrungsmittel an den hauptsachlichsten Vitaminen

Alle Vitaminforschungen leiden an 2 großen Unsicherheitsfaktoren Sie betreffen einmal die Schadigungen bzw die Einbuße durch Lagerung und Zubereitung der vitaminenthaltenden Lebensmittel von der negativen Seite ferner die Synthese einzelner Vitamine durch die Darmbakterien nach der positiven Seite

Lagerung Konservierung und Zubereitung der Nahrungsmittel bringen zum Teil große Verluste an Vitaminen mit sich Manche Vitamine wie Lactoflavin und Vitamin K durfen nicht dem Lichte fur langere Zeit ausgesetzt werden andere

Tabelle 23 *Gehalt von Nahrungsmitteln*
Alle Zahlen beziehen sich auf Milligramme

Nahrungsmittel	Aneurin	Lactoflavin	Niacin
Fleisch	0 1 — 0 23	0 2 — 0 38	4 — 5
Leber	0 38 — 0 52	1 6 — 3 7	10 — 25
Milch (Frau)	0 005 — 0 02	0 05 — 0 16	0 2 — 0 5
Milch (Kuh)	0 02 — 0 04	0 10 — 0 25	0 1 — 0 5
Ei	0 08 — 0 14	0 25 — 0 30	0 8
Weizen (Vollkorn)	0 5 — 1 0	0 18 — 0 25	3 — 8
Weizenkleie	*0 5 — 1 0*	0 6	25 — 40
Roggen (Vollkorn)	0 24 — 0 42	0 15 — 0 20	1 3 — [illegible]
Mais (Vollkorn)	0 30 — 0 40	0 05 — 0 20	1 0 — 3 0
Hefe (Brauereihefe)	3 0 — 15 0	3 [illegible] — 8 0	100 — 500
Erbsen (grun)	0 4 — 0 8	0 16 — 0 28	0 7 — [illegible]1
Bohnen (grun)	0 07 — 0 25	0 20 — 0 28	0 2 — 0 6
Sojabohnen	0 3 — 1 4	0 30 — 0 75	4 — 0
Spinat	0 06 — 0 22	0 16 — 0 36	0 4 — 1 7
Salat (Kopfsalat)	0 05 — 0 1	0 05 — 0 15	0 2 — 0 3
Karotten	0 06 — 0 07	0 05 — 0 10	0 4 — 1 5
Kartoffel	0 09 — 0 18	0 03 — 0 04	1 2 — 1 3
Tomate	0 06 — 0 12	0 04 — 0 05	0 3 — 0 6
Kohlarten	0 10 — 0 20	0 05 — 0 1	0 1 — 0 4
Apfel	0 001 — 0 04	0 004 — 0 02	0 09 — 0 5
Birnen	0 03 — 0 04	0 02 — 0 12	0 [illegible] — 9 3
Zwetschgen	0 01 — 0 05	0 02 — 0 1	
Johannisbeere rot	0 06 — 0 1	0 01 — 0 02	
Johannisbeere schwarz	0 02 — 0 08	0 01 — 0 02	
Citrone			
Banane	0 05 — 0 16	0 05 — 0 075	0 3 — 0 6

wie Aneurin und Pantothensäure vertragen keine Wärme. Eine 3. Gruppe wie die fettlöslichen Vitamine und Ascorbinsäure oxydieren sich leicht an der Luft. Besonders gilt das für die letztere, die beim Kochen vor allem in Kupferkesseln und bei längerem Warmhalten völlig zerstört werden kann.

Die wasserlöslichen Vitamine gehen zum Teil in das Kochwasser, das dann meist damit fortgeschüttet wird. Die Verluste betragen nach dem Report on nutrition and the production and distribution of food, Ottawa (1946) zit. bei LANG-RANKE (Z. S. 204) im Durchschnitt

für Aneurin 30%
für Lactoflavin 15%
für Nicotinsäure 20%
für Ascorbinsäure 35%

Diese Durchschnittszahlen erhöhen sich manchmal sehr erheblich.

Die 2. Fehlerquelle bei Vitaminuntersuchungen beruht in der unkontrollierbaren Synthese von Vitaminen durch Darmbakterien. Schon aus älteren Rattenversuchen von H. STEENBOCK u. Mitarb. sowie FRIDERICIA geht hervor, daß Ratten, die mit viel Kartoffelstärke ernährt wurden, von der Zufuhr an B-Vitaminen unabhängig wurden. Das gleiche gilt auch für die Wiederkäuer, welche die Synthese vorwiegend im Pansen vollziehen. Dabei kann sogar trotz Vitamin B-Mangel in der Nahrung die Milch einen völlig normalen Gehalt an Vitaminen der B-Gruppe aufweisen.

Aber auch für den Menschen kommen solche Synthesen im Dickdarm in Betracht. Bewiesen ist das für Aneurin, Lactoflavin, Nicotinsäure, Pyridoxin und Inosit. Besonders umfangreich, unter Umständen bis zur Deckung des Normalbedarfes, ist die Synthese bei Biotin, Pteroylglutaminsäure, Vitamin K und Vitamin B_1 (siehe Tabelle bei LANG-RANKE [6] S. 219).

an wasserlöslichen Vitaminen (nach LANG-RANKE)
Vitamin in 100 g frischem Nahrungsmittel

Pyridoxin	Pantothensäure	Biotin	Inosit	Cholin	Pteroylglutaminsäure	Ascorbinsäure
04 — 08	06 — 20	0 00?		100	0 01 — 0 03	0
06 — ?5	4 — 6	0 15 — 0 ?	100	600	0 04 — 0 1	15—30
0 15	0 [illegible]	0 0008			0 045	4—[illegible]
01 — 03	0 ?8 — 0 37	0 001 — 0 00	7	15	0 005	0 ? — ?5
?0	08 — 48	01		350		0
04 — 0[illegible]	05 — 1,5			30	0 05 — 0 13	0—15
[illegible]	? — 3					
	1 — [illegible]					Spur
07 — 40	03 — 08					Spur
30 — 100	1?0 — ?0	20 — 5	60—160	0 ? — 1 ?	0 ? — 1 2	40
0 08 — 0 19	0 38 — 1 0	0 0035		?60	0 2 — 0 ?6	15—30
					0 5 — 0 9	5—15
0 35 — 0 64	1 2	0 004 — 0 061				20—45
0 5	0 1?	0 00[illegible]			0 ?6 — 0 30	30—80
0 — 0 3					0 07 — 0 09	3—15
0 1 — 0 2	0 05 — 0 2	0 002 — 0 007			0 04 — 0 09	2—10
0 — 0 6	0 2 — 0	0 0006		100	0 1 — 0 15	6—3
0 — 0 3	0 1 — 0 4	0 004			0 1 — 0 14	10—4
0 1 — 0 3	0 1 — 1 4	0 00? — 0 0			0 14 — 0 50	10—0
0 05 — 0 ?	0 0 — 0 06	0 001	1—4			1—?7
0 1 — 0	0 03 — 0 3					3—6
	0 03 — 0 3					3—10
						20—60
						100—400
						40—60
0 3 — 0 [illegible]	0 18	0 004 — 0 01				8—12

Die Synthese wird durch hohen Gehalt der Nahrung an Kh und besonders Cellulose erheblich begünstigt. So schied eine Versuchsperson von NAJJAR-HOLT im Kote 250 mg Aneurin am Tage aus.

Medikamente wie oralgegebene Sulfonamide, Penicillin, Auromycin, Chloromycetin und andere Antibiotica, welche die Darmbakterien schädigen, beeinträchtigen auch die Vitaminsynthese, was bei entsprechender Medikamentation in Betracht gezogen werden muß, um Mangelzustände zu verhindern.

Tabelle 24. *Gehalt an Nahrungsmitteln an fettlöslichen Vitaminen bezogen auf je 100 g Frischsubstanz* (nach LANG-RANKE).

Nahrungsmittel	Vitamin A IE	Carotin mg	Vitamin E mg	Vitamin K mg
Fleisch	50— 60	0	0 3 — 0 9	0 1 — 0 2
Leber	6000—140000		0 7 — 1 6	0 1 — 0 4
Milch (Frau)	200— 300	0 02— 0 03	0 5 — 1 8	0 004
Milch (Kuh)	200— 300	0 02— 0 04	0 03— 0 1	0 0 — 0 03
Ei	1000— 4000	— 1 5	0 5 — 1 5	0 1 — 0 2
Butter		0 3 — 0 8	2 — 3	
Weizen (Vollkorn)	0	0 2 — 0 3	6 5 — 7 5	0 — 0 02
Weizen (Kleie)	0	0 4	15	0 01
Roggen (Vollkorn)	0		2 2 — 4 5	
Mais (Vollkorn)	0	0 1 — 0 4	1 3 —10	0 — 0 04
Erbsen (grün)	0	0 14— 0 17	4 — 6	0 28
Bohnen (grün)	0	0 14— 0 22		
Sojabohnen	0	0 5 — 1	10 —15	0 2 — 0 3
Spinat	0	2 5 — 8	0 2 — 6	0 04— 3
Salat (Kopfsalat)	0	1 — 6	0 45— 2 5	
Karotten	0	2 —10	1 5 — 3	0 08
Kartoffel	0	0 03— 0 06		0 08
Tomate	0	0 3 — 2 3		0 4 — 0 8
Kohlarten	0	0 — 8	2 — 3	0 08— 3
Äpfel	0	0 05		
Birnen	0	0 08		
Zwetschgen	0	0 1 — 0 2		
Banane	0	0 2 — 0 3		

Im Rahmen dieser physiologischen Einleitung kann im folgenden hauptsächlich nur auf solche Vitamine eingegangen werden, die sicher oder mit Wahrscheinlichkeit für den Menschen von Bedeutung sind.

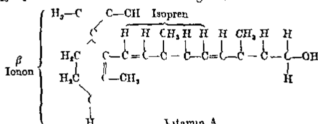
Es drängt sich zwar die Überzeugung auf, daß in dieser Richtung zwischen einander nahestehenden Tierklassen (Säugetieren und Vögeln usw.) kein prinzipieller Unterschied zu erwarten ist, aber der Mensch unterscheidet sich schon durch seine Größe so von den meisten Versuchstieren, daß avitaminotische Erscheinungen nur bei sehr langen und schwierigen Versuchsperioden entstehen und daß daher viele Fragen auch in dieser Richtung noch der Beantwortung harren.

b) Vitamin A (Axerophtol)

Schon seit vielen Jahrzehnten treten in vielen Ländern immer wieder epidemieartig schwere Augenveränderungen, besonders an der Hornhaut auf, zumal bei Landkindern, die ganz vorwiegend von Gemüse und Obst sich ernährten. Die allerersten Beobachtungen über Nachtblindheit wurden bereits vor 3500 Jahren in Ägypten gemacht und sind im Papyros E verzeichnet (vgl. K. LOHMANN).

Schon lange hatte man festgestellt, daß Leber von Tieren und Fischen die Krankheit günstig beeinflußte. 1913 fanden MCCOLLUM, DAVIS u. a. als Ursache einen fettlöslichen Faktor A, der aber noch das Vitamin D mit enthielt. Erst vor etwa 30 Jahren gelang es KARRER v. EULER, KUHN (Z) u. a., das reine Vitamin A chemisch rein darzustellen, zu analysieren und schließlich zu synthetisieren.

Es ist ein fettlöslicher Alkohol aus der Gruppe der Polyene bestehend aus einem β Iononring und einer langen Seitenkette mit 4 Doppelbindungen und der Bruttoformel $C_{20}H_{29}OH$ Die Strukturformel ist folgende



Vorstufen (sogenannte Provitamine) sind die sogenannten Carotine im Pflanzenreich weitverbreitete gelbrote Farbstoffe von denen 3 nicht oxydierte Isomere α β γ Carotin mit der Bruttoformel $C_{40}H_{56}O$ und ein oxydiertes Kryptoxanthin ($C_{40}H_{56}O$) in Betracht kommen Während aus dem β Carotin 2 Moleküle Vitamin A entstehen kann aus den 3 anderen Formen nur eins abgespalten werden Im Tierkörper kommt Vitamin A vorwiegend in veresterter Form vor Diese Bildung geht in der Leber durch Wasseraufnahme mit Hilfe der Carotinase vor sich Dazu ist die Gegenwart von Thyroxin vielleicht auch von Vitamin E (GUGGENHEIMER) notwendig Diese Annahme von der entscheidenden Bedeutung der Leber ist neuerdings (1947) durch die Untersuchungen von MATTSON u Mitarb welche die oxydative Aufspaltung der Provitamine zu Vitamin A bei der Ratte in die Dünndarmschleimhaut verlegen etwas ins Wanken geraten Nach dieser Auffassung wurden sich 2 Moleküle Vitaminaldehyd bilden

Entscheidend für die Wirkung ist der Iononring Vitamin A schmilzt bei 63—64 das Provitamin β Carotin bei 18—184

Neben diesem Vitamin A oder A_1 das in Salzwasserfischen enthalten ist gibt es noch ein Vitamin A_2 in Süßwasserfischen mit einer Doppelbindung 2 C und 2 H Atomen mehr Die biologische Wirksamkeit ist die gleiche

Charakteristisch für die Carotine ist die Blaufärbung mit Antimontrichlorid und ein Absorptionsband im Ultraviolett Eigenschaften die sich auch für die quantitative Bestimmung eignen

Carotin kann nur in Gegenwart kleiner Mengen von Neutralfetten aufgenommen werden

Gegenwart von Galle begünstigt die Resorption die in 3—5 Std nach der Aufnahme ihr Maximum erreicht Mineralöle scheinen sie zu verschlechtern Nach neueren Untersuchungen [Lit bei S KUHNAU (Z) S 404] findet die Umwandlung der Carotinoide in Vitamin A im Darm statt Die Speicherung von Vitamin A neben unverändertem Carotin erfolgt bis zu 95% im reticuloendothelialen System hauptsächlich der Leber In kleinen Mengen ist es auch stets in Blut Lungen Nieren und Sexualdrüsen nachweisbar besonders reichlich bei Nephrosen und Diabetes herabgesetzt bei schweren chronischen Leber und Pankreaserkrankungen sowie schweren Magendarmstörungen Während der Stuhl stets kleine Mengen Carotin oder Vitamin A enthält treten die Vitamine im Harn nur bei überreicher Zufuhr auf ferner im Fieber bei Nierenerkrankungen Leberleiden und Diabetes Das Blut enthält im Mittel 0 41 mg % Carotin

Vitamin A steigert infolge eines stark ungesättigten Charakters und der dadurch bedingten Labilität die Oxydationen in den Zellen wobei seine Wirkung anscheinend an das Vorhandensein von Eisen geknüpft ist das überall im Hämin eisen zur Verfügung steht Es scheinen auch Beziehungen zum Eiweiß Kohlenhydrat und Fettstoffwechsel zu bestehen doch sind diese noch nicht genügend

geklärt. Näheres darüber bei STEPP, KÜHNAU u. SCHRÖDER (Z. S. 44). Ein Antagonist ist das Thyroxin, das in großen Mengen die Speicherung von Vitamin A in der Leber verhindert, während umgekehrt das Vitamin A die toxische Wirkung des Hormons der Schilddrüse herabsetzt, was zur Verwendung in der Therapie des M. Basedows geführt hat. Kleine Mengen sind jedoch anscheinend, wie schon erwähnt, zur Wirksamkeit der Carotinase notwendig.

Es bestehen auch Beziehungen zum Sehpurpur, bei dessen Übergang durch Belichtung in Sehgelb das Retinin, das Vitamin A Aldehyd entsteht (K. LOHMANN). Hinsichtlich der sehr komplizierten Vorgänge im einzelnen sei auf die Darstellung von J. KÜHNAU (Z) verwiesen. Vielleicht stehen bei A-Hypo- und Avitaminosen damit die Dunkeladaptationsstörungen, die gewöhnlich auf eine abnorm geringe Empfindlichkeit der Netzhautperipherie zurückgeführt werden, in Zusammenhang.

Mangel an Vitamin A führt im Tierexperiment [vgl. vor allem die Zusammenfassungen von PILLAT, SHERMAN u. SMITH (Z) sowie BROWNING (Z), ferner STEPP u. Mitarb. (Z)] zur Verhornung und teilweisen Desquamation der obersten Epithelschichten von Hornhaut und Tränendrüsen, so daß es zur Austrocknung (Xerophthalmie) und Erweichung kommt (Keratomalacie). Ähnliche Prozesse spielen sich an sämtlichen Schleimhäuten sowie in Pankreas, Prostata und Samenblasen ab. Die Epithelien proliferieren und keratinisieren (WOLBACH und WITH) und es kommt unter Umständen zu Geschwürsbildungen, z. B. im Magen. Die Folgen der starken Vitalitätsherabsetzungen der betroffenen Gewebe ist eine erhöhte Neigung zu Infektionen, besonders von Lungenerkrankungen, doch dürfte daran auch eine allgemeine Resistenzherabsetzung des gesamten Organismus beteiligt sein. Immunobiologische Untersuchungen in dieser Richtung scheinen allerdings noch nicht vorzuliegen. Für eine Allgemeinschädigung sprechen auch mangelhafte Blutbildung und Wachstumsstillstand. Von weiteren Ausfallserscheinungen seien Neigung zu Steinbildung, Impotenz und nervöse Störungen (Ganglienzellendegeneration im *N. cochlearis* und in der *Medulla oblongata*) erwähnt. Ähnliche Ausfallserscheinungen zeigen auch Experimente beim Menschen (K. H. WAGNER sowie HUME und KREBS), doch soll auf diese erst bei Besprechung der Avitaminosen eingegangen werden.

Experimentell läßt sich auch eine A-Hypervitaminose erzeugen. So kommt es bei Mäusen nach 0,2 cm³ Vogan zu einer Verfettung der KUPFFERschen Sternzellen der Leber, eventuell auch der Pulpazellen der Milz und der Capillarendothelien der Glomeruli (MOLL, DORNAGK u. Mitarb.).

Beim Menschen führt abnorm große Zufuhr von grünem Gemüse, besonders Karotten, zu einer Hypercarotämie, Auftreten von Carotinen im Harn und einer eigenartigen Gelbfärbung der Haut (Xanthosis). Auch die Xanthosis diabetica ist wahrscheinlich alimentären Ursprungs (BÜRGER u. REINHART). Zu sonstigen Krankheitserscheinungen kommt es selbst bei forcierter Überernährung mit Gemüse (1,5—2,1 g täglich) nicht.

Die *Dosierung* des *Vitamins A* geschieht in Einheiten. Entsprechend dem Vorschlag des 2. internationalen Vitaminkongresses in London 1934 entspricht eine neue internationale Einheit 0,30 γ Vitamin A, entsprechend 0,344 γ Vitamin A-Acetat oder 0,6 γ reinem Carotin aus Kolosol.

Das vitaminreichste Nahrungsmittel ist der Lebertran mit 120 mg % (DILLER). Dann folgen in weitem Abstand Leber (SOMMER) mit 40 mg %, Butter und Salat mit 20 mg %, Karotten mit 9,2%. Besonders arm ist die Milch mit 0,8 mg %, Fett und fettfreies Fleisch. Ganz fehlt das Carotin in Kartoffeln, Wirsing und Weißkohl, Spinat und Petersilie.

Der Bedarf des Menschen ist von der Hygienekommission des Völkerbundes auf täglich 4000 iE veranschlagt. Für den Minimalbedarf schwanken die Zahlen

z ns hen 1.000 und 2775 iE Als Opt mu n erden vom amer kan schen Nat onal *Research Counc l* (1948) 3000—600) E fur d e Lactat on sogar 8000 angegeben

Als Carot n gerecl net sind da t den normalen erwachsenen Menschen —6 mg d e in der ubl chen allgem n Verpfle ung n r knapp enthalten s nd und in den Kr egs und Nachkr e s al en uel ohne Av tam nose me st unter schr tten wurden Hoch hwang e en b s zu 0 mg Stillende 10 mg Sauglinge mindestens 1 mg tagl cl [L STEPP KUHNAU u SCHRODER (Z)]

H ns chtl ch der V tam n A H p l A taminose be m Men chen und gee g neter Praparat zu ihrer Beka pf e der Hypervitam nose se a f d e entsp eche den spateren Kap tel e w

c) D B Vitamine

Ihre Ges l chte geht auf T k k l r m Jahre 188 d e in der japan s hen Mar ne haufig vorkon nd l b l rankl e t da lurcl be e t ge unl verhindern konnte daß er d e vo l Re kost durcl e n europa sche Kost m t Fle cl Gemu e Obst u l B e

Umfassende Untersuchun e l k u M tarb im javani cl en Gefa g m en in den Jahren 18 9 dann l n z m en len Be e s daß n ht der Re s als solcl er so l V d r Z ber tung d e Hauptursache ler Ber ber krankl e t i t Folgend l l bell ze t das ufs d utl chste

Tabelle 9 *Abhang gk d E k ank ng on d r R al ung*
k N)

R sso e	Z	Z d B	B Fall Z d G g
W ißer Reis	1	4901	1 39
Re mi pa t Silberhautchen		8	1 416
Unpol e ter Reis	96 3	9	1 10 5

M t di s n Unter uchungen auf b r B s ar in elega tester und z vin gend ter We e der Nacl c bra h daß le n fe nen Hautcl en elche das Re korn mg bt der Schutz to f g d B Ber Krankhe t entl lten st

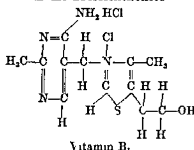
D r nacl ste Schr tt den EIRMA ar d e exper mentell Erzeugu g von Ber B r b H hnern n Ge t lt ler l ol e r t s gall narun durch Verf tter ng von poliertem R e

C FUNK (Z) isol erte lann 1911 d n Ber Ber Schutzstoff aus d r Hef Er wurde z nachst als e nhe tl che Sul a z ange el en aber bald ze gte d e che m che und l ologi che A alyse laß ne M schung mel rerer asserlosl her n e st N halt ger sch er g zu tre n n l r Wirkstoffe vorlag 19 5 wurde von dem e gentlicl en B r Ber Schutz toff ler le Namen B (Ane rin) erh elt der P llagra chutz toff B Kompl x al trennt Au d e er M l ung urde dann das re ne V tam n B und e ne Re l e an lerer Begl t v tamine von ver ch edenart g ster Bedeutung vor allen be T eren al getr nnt Il re Zahl ist inz n cl en a f 11 ange ac l n

α) Vitam n B (Ant n urit cl es Vitan n — Aneurin — Thia min)

JANSEN u DONATH [z t bei STEPP Mitarl (Z)] hab n das Vita m B_1 wohl zuerst kr tall n ch re large t llt aber n l t anal s eren k nnen D e Brutto formel stammt von WINDAUS der auch z erst den S Gehalt erkannte Konst tut on Aufklarung nd Synthese g l n en dann GRE E und WILLIAMS unab hang g vone nander D e Br ttoforn l des Chlorhy lrats des V tamins B_1 des Handels ist C H N₄OSCl

Die leicht löslichen weißen Kristalle bestehen aus einem Pyrimidinanteil und einer S haltigen Thiacolgruppe Erstere kommt im Korper selten vor letztere nur in diesem einen Vitamin Die Strukturformeln werden etwas verschieden ange geben Die folgende scheint mir die ubersichtlichste



Vitamin B_1

Andere Schreibweisen finden sich bei LANG RANKE (Z) S 27 sowie STEPP u Mitarb (Z)

Die quantitative Bestimmung geschieht entweder biologisch durch den Phycomycestest (Wachstumsförderung des Schimmelpilzes Phycomyces Blakes leeanus durch Aneurin) oder den curativen Tauben bzw Rattentest oder am zweckmaßigsten chemisch durch die Thiochrommethode von JANSEN (blaue Fluorescenz nach Zusatz von Kaliumferricyanid in alkalischer Losung)

Vitamin B_1 *ist standardisiert* nach Einheiten eine internationale Einheit (iE) entspricht einer Taubentagesschutzdosis (= 10 mg Fullererdeadsorbat = 3 γ B_1 Hydrochlorid)

Aneurin kommt weitverbreitet im Pflanzen und Tierkorper vor Den hochsten Gehalt mit 4 5 mg % hat trockne Bierhefe dann folgt Reiskleie mit 2 mg % Das Vollkornbrot enthalt etwa 2—300 γ mit zunehmender Ausmahlung bis zum Weiß brot sinkt der Gehalt auf 50—100 γ ab Fur die meisten Gemuse liegen die Werte zwischen 100—200 γ

Unter den animalischen Nahrungsmitteln steht das Schweinefleisch mit 1 5 mg % weitaus an 1 Stelle 75 g decken schon den Tagesbedarf an Vitamin B_1 dann folgt Fischrogen mit 1000 γ Leber und andere innere Organe enthalten nur 200—400 γ fettarmes Fleisch außer Schweinefleisch sogar nur etwa 120 γ

Beim Kochen gehen bei Pflanzen bis zu 50% bei tierischen Organen 12—20% ins Kochwasser uber was kuchentechnisch zu beachten ist Konservierung B_1 reicher Nahrungsmittel fuhrt zu Verlusten von 10—25%

Das sehr gut wasserlosliche Aneurin wird gut resorbiert und findet sich außer bei Durchfallen nicht oder hochstens in ganz kleinen Mengen im Stuhl Wahrschein lich wird B_1 schon in der Schleimhaut zu Co Carboxylase phosphoryliert und dann in Muskeln Leber Herz Nieren und Gehirn eingelagert Die anderen Organe und Blut enthalten nur Spuren Im Blute finden sich nur 7 γ davon 90% als Co carboxylase im Nervensystem 100—200 γ [A von MURALT (Z)] Die Gesamt Menge im Korper wird bei normaler Ernahrung auf 25 mg geschatzt davon 50% in der Muskulatur 30% in der Leber Die Harnausscheidung betragt 50—500 γ pro Tag Werte unter 50 γ sprechen fur Aneurinmangel Nennenswerte Speicherun gen finden nicht statt

Zur Fixierung in den Zellen ist eine normale Menge von Nebennierenrinden hormon erforderlich Physiologisch spielt B_1 eine Hauptrolle beim Abbau der Kohlenhydrate Aneurinfrei ernahrte Tauben reichern sich enorm mit Glykogen in der Leber an und zwar nicht nur bei Kohlenhydrat sondern auch bei Casein und Fettzufuhr (ABDERHALDEN u WERTHEIMER) Gleichzeitig steigt die Milchsaure im Blut und Herz und die Brenztraubensaure im Gehirn an Gehirnbrei von

Beri Beri Tauben nimmt bei C e ı t von Gluco e un l M lchsaure weniger Sauer toff auf als normales Gel rı h offenl ar z e ner Hemmung ım Kol ler hydratabbau gekommen d e l h \ u zuf hr sofort ıeder bese tıgt wird

Das hat se nen Grund darın l 3 l o Carboxylı e e n besonders wicl t ges Ferment ım Kohlenhydratstoffw h l Pyrophosphorsaureesterverb ndung d s Aneurins mit einem be onderen F ßk per t Zum Entstehen d eser Ver bindung und zur Wirl samke t e Gegen art von Adenylsaure als Katalysator notwend g zu se n H h l o ein V tam n ın e n Ferment uber Dieses hat die Aufgabe α K to G talt der Brenztraubensaure zu de carboxyl eren und so den e t n \ b d r Gluco e z ermogl chen Über die Vorgange ım e nzelne gehen A cht auseinander [vgl Spiess und Butt (Z)] Auch der Citronen t on B_1 abhang g

Aneur n gre ft ahrscl e nl ch l Korperzelle n den Kohlenhydrat stoff vechsel zu dessen ı ormal n uı u entbehrlicl ı t ein Fehlt es so treten d e Au fall ersche nun e t n am Nervensy tem das e nen l ohen Aneuringehalt (100—200) b tz ber Aneurin nan el besonders emp findlich st u d am Herzen l er I \e n stem hauft s ch Brenztraube ısaure an und bed ngt vahrsche nlich l e P B l e schweren neur t schen S mptome Am Herzen ble bt anscheinend ler l lratabbau ohne B schon a f der Stufe der Milcl saure st hen Ihr Anl t l h m t der Zunahme der Adenyl aure ruft wahrsche nlich m nd te n großen T il d e scl weren cardio vascularen Storungen vor all d dy ard e b Beri Beri l ervor

Auch fur den I e B Nuct t I toff ech el ı t Aneur n von großer Bedeutung Es g lt d es fur d C h ung n M sl el und Leber d e Ab spaltung von Adenın aus Nucle l l ahrsche nlicl a ch f r d e Umwand lung von Kol lenhydrate n F c w l rsche nlicl eine Pesynthese der Brenztraubensaure z C tronen u l ere Fett auren stattfindet Vielle cl t sp elt bei der durcl B verstarkte l tt dun und ablagerung eine verbe erte Fettresorpt on und eine Akt run d l ısul ns eine Rolle Künnau fand enge Bez ehungen z ıschen Ane rınbeda f un l E w ßumsatz Es sche nt daß Aneur n zum Eiwe ßansatz not endıg st I a krea l pase und esterase Chol nestera e H st dase Arg nase H stamına d Adr n lınabbau werden durcl Aneurin mangel gehemmt d e Acetylcl ol ldun und w rkung vielle cl t unter Co fermentbildung verstarkt

Antagonist ıst n v elen Bez el u d Chol n ferner ın ge ssem S nne A und D V tam n sow e d e N cotın re

Da d e B Av taminosen oft m t cl ren m de ten z T extrarenalen Ölemen einhergehen muß auch e ne starl e E n rkung des Aneur n auf len Wa er haushalt v elle ht auch den M eral toff echsel angenom en erden wen ı aucl d e Vorgange m e nzelnen nocl unb ka nt s nd S cher st daß Kocl salz und Harnstoffd urese d ırcl B_1 ge te gert erden E ne Sonderfunkt on ıst d e Anregung der Salzsaurep rod kt on m Magen

D e Bez ehungen zur Nebennıere ınnde l e be B Mangel l ypertroph ert wurden s hon erwalınt S e t ja beı al n l l o pl oryl erungsvorgangen maßgebend beteil gt Be m panl reaslo n Hunde verl rt das Insulin se ne Wirksamke t enn Aneur n fehlt Bemerken wert und aucl prakt scl wicht g s nd die Bez el ngen des Aneurins zu den Hormonen der we blichen K ndruse D ese verden n der Leber durch Aı eurın aber aucl durch Lactofla n und Fol aure naktıv ert d l ıhr Übers huß be e t gt Fur die androgenen Stoffe gılt dıs n cl t [Lit be Stepp u M tarb (Z) S 151]

D e Ausfallserscheinungen durcl Mangel an B_1 wurden zuerst von C Eijkman n seinen klass schen Huhnerversucl n stud ert Huhner die m t gekochtem Pe s

aus der Krankenhauskuche gefuttert wurden, bekamen Motilitatsstorungen, die von unten nach oben fortschritten und schließlich auch die Atemmuskulatur ergriffen und dadurch den Tod herbeifuhrten.

Die *histologische* Untersuchung ergab das typische Bild einer Polyneuritis, daneben aber auch Veranderungen im Ruckenmark (vor allem Ganglienzellendegenerationen in den Vorderhornern). EIJKMAN nahm eine Intoxikation durch ein irgendwie mit der Reisstarke verbundenes Gift an, das durch das Silberhautchen unschadlich gemacht werde. Die erste richtige Deutung der von ihm bestatigten Untersuchungen EIJKMANS gab GRIJNS. Auch bei anderen Vogeln, Ratten und hoheren Saugetieren (Hund, Lowen) lassen sich ahnliche Krankheitsbilder erzeugen.

Wenn auch die polyneuritischen Symptome im Vordergrund stehen, so fehlt es auch nicht an Temperatur-, Herz- und Verdauungsstorungen. Nur ausgesprochene Ödeme wie bei der menschlichen Beri-Beri-Krankheit scheinen ziemlich selten zu sein.

Experimentell laßt sich mit gewaltigen Dosen von B_1 (125—350 mg/kg intravenos) eine schwere, unter zentralen Lahmungserscheinungen (Krampfen, Paresen, Schock, Atemstillstand) *zum Tode fuhrende Vergiftung erzeugen. Fur den* Menschen ist Aneurin selbst in hoher Überdosierung vollig ungiftig.

Der *Mindestbedarf des Menschen* liegt bei etwa 600 γ [COWGILL(Z) und WILLIAMS-SPIES (Z)]. Die Hygienekommission des Volkerbundes nahm als Optimum mindestens 900 γ an, so daß man den durchschnittlichen Tagesbedarf wohl auf 1—2 mg ansetzen kann.

Sauglinge brauchen relativ mehr, ebenso Schwangere und Wochnerinnen sowie Fiebernde und Schwerarbeiter besonders in der Hitze [Naheres vgl. Tabelle des *amerikanischen National Research Councils* bei STEPP u. Mitarb. (Z)]. Der Bedarf steigt mit der Steigerung der Kohlenhydratzufuhr und es hat sich nach WILLIAMS u. SPIESS als wunschenswert herausgestellt, daß der Quotient

$$\frac{\text{tagliche Aneurinaufnahme in }\gamma}{\text{Tagesverbrauch in Nichtfettcalorien}}$$

mindestens 0,3 betragt.

Untersuchungen von STEPP und seinen Schulern haben gezeigt, daß diese Forderungen nicht einmal bei der Krankenhauskost erfullt sind. Es ist sehr bemerkenswert, daß trotzdem und sogar bei der maximalen Unterernahrung der Nachkriegsjahre keine ausgesprochenen B_1-Mangelsymptome auftraten. Das spricht m. E. sehr dafur, daß erhebliche Einsparungen oder Kompensationen bei Aneurin in Zeiten der Not im Organismus moglich sind. Dazu kommt wohl z. T. die schon erwahnte Synthese durch Darmbakterien.

Bezuglich der menschlichen Beri-Beri, der B_1-A-Vitaminosen und der dabei zur Anwendung kommenden Praparate sei auf das spatere Avitaminose-Kapitel verwiesen.

β) Vitamin B-Gruppe.

B₂ war ursprunglich nur das Lactoflavin, aber es zeigte sich im Anschluß an die Entdeckung von SEIDEL und SMITH-HENDRICK (1925) nach und nach, daß es sich hier um einen Komplex von vielen Stoffen handelt, von denen bisher 11 unterschieden werden konnen, und es ist durchaus moglich, daß in der Folgezeit noch weitere sich anreihen werden. Sie sind chemisch und biologisch außerordentlich verschieden, alle wasserloslich und besonders in Hefe und Leber enthalten. Sie kommen in der Natur meist gemeinsam vor und entfalten ihre Wirkung anscheinend auch nur gemeinsam nach Art einer Reaktionskette. Die Einzelkomponenten sind oft schwer oder gar nicht zu trennen.

Gegen einzelne von Säurecharakter wie Nicotinsäure, Panthothensäure und p-Aminobenzoesäure gibt es Antivitamine.

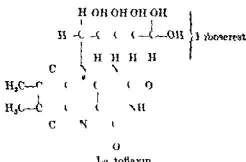
Nur die für den Menschen wichtigsten B-Faktoren sollen im folgenden besprochen werden.

β) Lactoflavin (Riboflavin)

Schon 1879 fand der englische Chemiker BLYTHE [zit. bei C. FUNK (Z)] in der Milch einen gelbgrünen Farbstoff, von dem er annahm, daß er für Gesundheit und Wohlbefinden von Tier und Mensch notwendig sei. Dieser wichtige Befund geriet aber in Vergessenheit, da man ihm keine biologische Bedeutung beimaß. Erst die Entdeckung von WARBURG u. CHRISTIAN (1932), daß dieser Farbstoff ein Teil des Atmungsfermentes ist, rückte ihn schlagartig in den Vordergrund physiologisch-chemischer und biologischer Forschung.

1933 wurde das sogenannte Lactoflavin zuerst isoliert und 1935 ziemlich gleichzeitig von KUHN u. KARRER u. ihren Mitarb. synthetisiert.

Es sind nadelförmige, leicht in Wasser, aber schwer in Alkohol lösliche gelbe Kristalle mit ungefähr 290° C Schmelzpunkt und einer Bande im sichtbaren und zweier im ultravioletten Licht. Die Bruttoformel ist $C_{17}H_{20}N_4O_6$. Seiner Konstitution nach ist es eine Riboseverbindung mit methyliertem Isoalloxazin und zwar 6,7-Dimethyl-9-(1-d-ribityl)-isoalloxazin mit folgender Formel:



Lactoflavin

Lactoflavin ist überall in Pflanzen- und tierischen Organen verbreitet. Besonderen Reichtum zeigen Trockenhefe, vor allem das Hefepräparat Vitox (etwa 3,3 mg %), Kornkeimlinge, Niere und Leber (etwa 2 mg %), Fischrogen, Rindniere und Rinderherz, von Pflanzen Salat, Spinat, grüne Bohnen, Tomaten und Pilze.

Beim Kochen und Konservieren treten keine Verluste ein, doch gehen etwa 25% ins Kochwasser über. Die bisher im W. noch nicht international vorgenommene Standardisierung erfolgt biologisch bei der Ratte. Eine Einheit ist die Menge, die bei einer nicht mehr wachsenden jungen Ratte nach 4wöchiger B_2-freier Kost in 20 Tagen wieder eine Gewichtszunahme von 20 g herbeiführt. Es entspricht das etwa 4 γ Lactoflavin, enthalten in 0,1 g reiner Trockenhefe. Chemisch läßt sich der Farbstoff colorimetrisch oder photometrisch gemäß seiner gelbgrünen Fluorescenz quantitativ bestimmen.

Lactoflavin wird leicht vom Darm resorbiert. In der Darmwand oder in anderen Körperorganen kommt es nach VERZÁR mit Hilfe des Nebennierenrindenhormons zur Phosphorylierung an der endständigen OH-Gruppe des Riboserestes. Doch scheint es neuerdings fraglich, ob das Nebennierenrindenhormon dazu notwendig. Lactoflavin reichert sich dann bis zu einer gewissen, selbst bei Überfütterung nicht überschreitbaren Höhe in Leber, Herz und Nieren an. Das Gesamtblut enthält etwa 0,28—0,35 γ/cm³. Der Harn des gesunden erwachsenen Menschen bei gewöhnlicher Kost im Durchschnitt 0,5 mg.

Lactoflavin kommt im Organismus teils frei (in der Retina, in der es einen besonderen Photokörper bildet, der für den Sehnervenreiz entscheidend ist), teils phosphoryliert, teils an Eiweiß gebunden vor. Es ist als Provitamin und Apoferment zugleich wesentlicher Bestandteil von mindestens 5 Fermenten (Atemferment, d-Aminosäurenoxydase, Xanthinoxydase usw.), so daß hier mehrfache Brücken von Vitaminen zu Fermenten geschlagen sind. Am wichtigsten ist die Verbindung des phosphorylierten B_2 mit einem spezifischen Eiweißkörper (Apoferment) zum *gelben Atemferment* von O. WARBURG. Durch Dialyse lassen sich beide für sich allein unwirksame Komponenten trennen, ihre Vereinigung stellt die Wirksamkeit wieder her. Das gelbe Atemferment ist von entscheidender Bedeutung für die Verbrennung von Kohlenhydraten und anderen Nahrungsstoffen.

Es hat größte Bedeutung für die Oxydationsprozesse in der Zelle, da es als Wasserstoffüberträger sowohl in den oxydativen Abbau, die Zellatmung, als auch in anaerobe Spaltungsprozesse wie Glykolyse und Gärung eingreift. Lactoflavin wird ähnlich wie Methylblau im Körper zu einer Leukoverbindung reduziert und durch Sauerstoff wieder reoxydiert, so daß es sowohl Wasserstoff- wie Sauerstoffüberträger ist. Der Wasserstoff der zu oxydierenden Substanz wird dabei zunächst an das Coferment, ein Di- oder Triphosphopyridinnucleotid, von diesem an das gelbe Ferment und von dort über das Cytochrom an den Sauerstoff weitergegeben. Dieses Oxydoreduktionssystem läßt sich nicht durch Blausäure oder Kohlenoxyd vergiften. Da sowohl das Coenzym durch das gelbe Ferment wie dieses selbst gleichfalls reversibel oxydiert oder reduziert wird, ist nur eine kleine Menge der beiden Substanzen zur Durchführung der biologischen Reaktionen notwendig. Hinsichtlich der Vorgänge im einzelnen und der Rolle der beiden mitwirkenden Co-Dehydrasen und Diaphorasen sei auf ein instruktives Schema [(Z) 6. Aufl., S. 180] in der Monographie von STEPP u. Mitarb. (Z) verwiesen.

Das Lactoflavin ist als Bestandteil des gelben und anderer Fermente sowohl für den Zuckerabbau, als auch für die Oxydation bestimmter Aminosäuren, Aldehyde, Purinbasen und wahrscheinlich anderer Substanzen erforderlich. Es greift in die für die Abläufe des Intermediärstoffwechsels notwendigen Phosphorylierungsvorgänge als Phosphatüberträger und Verbesserer der Zellmembrandurchlässigkeit ein [zit. bei KÜHNAU (Z) 1952, S. 382]. Seine Bedeutung ist also eine ganz universelle und geht noch über die des Aneurins, dessen Synergist es bis zu einem gewissen Grade ist, hinaus, zumal wenn man bedenkt, daß es auch für das endokrine System, besonders Nebenniere und Schilddrüse, und für den Auf- und Abbau des Hämoglobins (Bildung von Eisenporphyrinverbindungen) eine entscheidende Rolle spielt. Funktionen, auf die hier nicht näher eingegangen werden kann [vgl. die monographischen Darstellungen (Z)]. Es bestehen auch nahe Beziehungen zu anderen Vitaminen (A, B_1, Nicotinsäureamid, Vitamin C). Notwendig für seine Wirksamkeit ist die Gegenwart von Eisen.

Hinsichtlich weiterer physiologischer Wirkungen sei auf die Darstellung von J. KÜHNAU (Z) (1952) verwiesen.

Die *Ausfallserscheinungen* bei Lactoflavinmangel sind im Tierexperiment entsprechend der Bedeutung dieses Vitamins außerordentlich vielseitig. Sie betreffen in erster Linie den Allgemeinzustand. Die Gewebsatmung wird herabgesetzt, die Temperatur fällt, das Wachstum steht still (daher die ältere Bezeichnung Wachstumsvitamin), die Fortpflanzung leidet, bei langer dauerndem Entzuge bricht schließlich das gesamte Oxydoreduktionssystem des Körpers zusammen, und im schweren Temperatursturz und Kollaps tritt der Tod ein.

Daneben und manchmal elektiv und allein leiden bestimmte Organsysteme. An der Haut kommt es zu schweren ekzemartigen Dermatitiden. An den Augen finden sich Blepharitis, Conjunctivitis, Ceratitis und sogar Cataract. Die blut-

bildenden Organe werden im Sinne hypochromer und mikrocytärer Anämien krank. Das Nervensystem zeigt Krämpfe und Lähmungserscheinungen infolge degenerativer Veränderungen.

Auch der Magendarmkanal weist Störungen in Gestalt von Freßunlust und Durchfällen infolge ungenügender Resorption vor allem von Fett auf.

Beim Menschen waren B_2-Hypovitaminosen (Ariboflavinosen) lange Zeit unbekannt. Sie sind aber in den letzten Jahren vor allem durch amerikanische Untersucher sichergestellt.

Der *tägliche Minimalbedarf des Menschen* ist 1,4 mg für den Mann und 1,2 mg für die Frau; er wächst bei allen stärkeren Beanspruchungen des Körpers (intensive Arbeit, Schwangerschaft, Lactation und Krankheiten), so daß eine Zufuhr von 2—3 mg/Tag wünschenswert ist, eine Menge, die in der Normalernährung stets vorhanden ist.

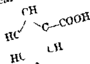
Die neue Festsetzung (1948) des National Research Councils hat die Menge auf 1,8 mg für einen 70 kg schweren Menschen erniedrigt.

Bezüglich der Anwendungen beim Menschen und der Handelspräparate sei auf das Avitaminose-Kapitel verwiesen.

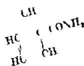
d) Pellagraschutzstoff (Nicotinsäure, Niacin).

1867 stellte der deutsche Chemiker HUBER [zit. bei SPIES-BUTT (Z)] aus dem Alkaloid Nicotin, das gleichfalls ein Pyridinderivat ist, die Nicotinsäure her. Erst etwa 60 Jahre später (1926) führte der Amerikaner GOLDBERGER [zit. bei SPIES-BUTT (Z)] den Nachweis, daß die Pellagra, die bis dahin meist als Infektionskrankheit oder Vergiftung durch Essen von verdorbenem Mais angesehen wurde, auf das Fehlen eines zunächst noch unbekannten Schutzstoffes, den er P-P-Faktor (Pellagra preventive factor) nannte, zurückzuführen ist. 1937 wurde dann von dem Amerikaner ELVEHJEM u. Mitarb. der Schutzstoff rein dargestellt und mit dem von GOLDBERGER vermuteten P-P-Faktor identifiziert. Es handelt sich dabei um den Schutzstoff des Menschen, ferner von Affe, Meerschweinchen, Hund und Taube, während die gleichartige Erkrankung bei Ratten durch Vitamin B_6 (Adermin, Pyridoxin), bei Hühnern durch Pantothensäure verhindert bzw. geheilt wird.

Nicotinsäure ist eine 3-Pyridincarbonsäure mit folgender Strukturformel:



Die Speicherform ist das Amid:



Niacin

beide werden unter den gemeinsamen Namen Niacin zusammengefaßt.

Die Synthese wurde bereits 1879 von WEIDEL durchgeführt. Die Säure, die in weißen Nadeln mit einem Schmelzpunkt von 230° C kristallisiert, ist in Wasser nur mäßig löslich, während seine Salze sich weit besser lösen. Sie ist hitze- und

alkalibeständig und läßt sich colorimetrisch nach Zusatz von Bromcyan oder naphthylamin-sulfosaurem Natrium, mit dem es einen roten Farbstoff bildet, bestimmen (KUHNAU).

Das P.-P.-Vitamin ist normaler Bestandteil aller pflanzlichen und tierischen Zellen. Besonders reichlich ist es enthalten in Hefe, inneren Organen, besonders Leber von Hammel, Rind und Schwein, Hühnerfleisch, Fischlebern und Cerealien (Weizen-Kleie, Gerstenvollkorn).

Es liegt in ihnen entweder frei oder als Amid oder als Diphosphonicotinamid-Nucleotid in Form der Fermente Co-Dehydrasen I und II vor. Beim Kochen tritt kein Verlust ein.

Nicotinsäure und ihre Verbindungen werden vom Darm gut resorbiert, wahrscheinlich als Säure und nach vorheriger Aufspaltung der Komplexverbindungen, verlassen aber, soweit nicht verwandt, sehr bald wieder den Körper im Urin.

Früher wurde angenommen, daß dies in Form des von ACKERMANN und seinen Mitarbeitern REINWEIN u. LINNEWEH entdeckten Trigonellin (genannt nach dem Bockshornklee Trigonella foenum graecum, in dem es zuerst gefunden wurde) geschieht. Heute weiß man, daß diese Substanz zum mindesten der Hauptsache nach aus der Nahrung stammt. Besonders reichlich ist sie in Kaffee enthalten. Die im *Harn erscheinenden Stoffwechselprodukte des Niacins sind außer sehr kleinen* Mengen unveränderter Substanz besonders N_1-Methyl-6-pyridon-(3)-carbonsäure-(3)-amid [vgl. LANG-RANKE (Z); ferner STEPP u. Mitarb. (Z), letzte Aufl., S. 285ff. (1952)].

Die *Muttersubstanz des Niacins* ist z. T. die Aminosäure l-Tryptophan, die im *Maiseiweiß fehlt, so daß die Pellagra, die hauptsächlich durch einseitige Maiskost* entsteht, wesentlich eine Tryptophanmangelkrankheit ist. Niacin kann durch Tryptophan bei der Heilung dieser Krankheit ersetzt werden (KREHL, ELVEHJEM u. Mitarb. 1945). Die Umwandlung von l-Tryptophan in Nicotinsäure im Tierkörper konnte dann 1946/47 durch zahlreiche amerikanische Forscher (Lit. bei STEPP u. Mitarb., letzte Aufl. (Z), S. 271, 1952) nachgewiesen werden, so daß Tryptophan gewissermaßen als Provitamin der Nicotinsäure aufzufassen ist. Zwischenprodukte sind Kynurenin und 3-Oxyanthranilsäure. Der Stuhl enthält stets Nicotinsäure selbst bei parenteraler Darreichung, wobei zu bedenken ist, daß diese z. T. durch Bakteriensynthese gebildet wird. Ferner enthält er etwas Trigonellinamid, ebenfalls durch Bakterientätigkeit. Die Anreicherung erfolgt vor allem in der Leber (12—18 mg %), ferner in Niere und Nebenniere und Herz (6—7 mg %), Muskel und Pankreas (4—5 mg %), in kleineren Mengen in allen Organen und zwar mit Ausnahme der Leber ausschließlich als Nucleotid, hauptsächlich in den Blutkörperchen als Codehydrase. Die Tatsache, daß injizierte Codehydrasen bei menschlicher Pellagra unwirksam sind, und andere Gründe sprechen dafür, daß die Hauptwirkungsform des Pellagravitamins noch eine andere, bisher unbekannte hochmolekulare Form der Nicotinsäure ist, die unter dem Einfluß der Nebenniere gebildet wird (LASZT).

Die Nicotinsäure und ihre Verbindungen, vor allem die wasserstoffübertragenden Cofermente, sogenannte Codehydrasen (Nr. I u. II), spielen z. T. in Verbindung mit dem Lactoflavin eine entscheidende Rolle beim Kohlenhydratabbau, bei der Eiweiß-, insbesondere Schwefelverwertung, bei der Hämoglobin- und Pigmentbildung sowie im Porphyrinstoffwechsel, ferner bei der oxydativen Umwandlung von Mineralstoffen und lipoiden Hormonen. Die Cohydrase I greift vor allem in den anoxybiotischen Kohlenhydratumsatz (Gährung und Glykolyse) ein. Die Cohydrase II ist das Coferment der Atmung und oxydiert die Zuckerphosphorsäureester. Nicotinsäureamid senkt den Blutzucker, spart Insulin und steigert die Insulinempfindlichkeit, während

ungel ehrt Insulin durch Steigerung des KH Umsatzes den Niacinbedarf erhöht so daß bei Diabetikern Pellagrasymptome entstehen können Auch für die Kohlenhydratumwandlung in Eiweiß scheint es von entscheidender Bedeutung zu sein

Im Eiweißstoffwechsel scheint die Nicotinsäure für den Abbau gewisser Aminosäuren z B Tryptophan erforderlich ferner für die Verhütung der Bildung toxischer Abbauprodukte

Für den Einfluß auf den Blutfarbstoff und Pigmenthaushalt beim Niacin sprechen bei der Pellagra nicht nur die charakteristischen Hautverfärbungen sondern auch die Porphyrinurie die durch Nicotinsäure günstig beeinflußt wird Die Art der Einwirkung ist vorläufig noch unklar und umstritten Nicotinsäureamid wirkt auch ausgesprochen antiallergisch und antianaphylaktisch

Während die Nicotinsäure als starke Säure toxisch wirkt ist das Amid weitgehend ungiftig Zufuhr reiner Präparate auch oral bringt rasch vorübergehende Nebenwirkungen wie Hautrötung durch Vasodilatation mit Hauttemperaturanstieg Paraesthesien Kongestionen nach dem Kopf Anregung von Magen und Darmperistaltik und Diurese mit sich Intravenöse Zufuhr kann zu Kollapsen führen

Eine Antinicotinsäurewirkung entfalten gewisse Sulfopyridine wie Pyridin 3 sulfosäure und Sulfapyridin

Die *Ausfallserscheinungen* sind vor allem beim Hund studiert Es kommt hier nach Nicotinsäureentzug zur Entstehung der sogenannten Schwarzzungenkrankheit (Black Tongue Disease) oder auch Stuttgarter Hundekrankheit genannt Sie scheint in Amerika auch spontan weit verbreitet zu sein Charakteristisch für sie sind ebenso wie beim Menschen die Schleimhautentzündungen Geschwürsbildungen und Pigmentationen im Maul an der Zunge und in der Speiseröhre Dazu kommen Gastroenteritiden Anämie und zentralnervöse Störungen Ataxie Reflexveränderungen und Lähmungen infolge schwerer entzündlicher und degenerativer Veränderungen besonders in Vorderhornzellen Hintersträngen und Wurzeln 0 5 mg Nicotinsäure pro Kilogramm und Tag bringt die Hundepellagra zur Abheilung Zugabe von Lactoflavin beschleunigt die Rückbildung

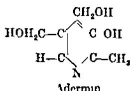
Der *Bedarf für den Menschen* beträgt bei Kindern je nach Alter 4—20 mg für Erwachsenen etwa 12—15 mg für Schwerarbeiter Schwangere und Stillende bis 20 mg und mehr (vgl Tabelle des amerikanischen National Research Councils (Z))

Hinsichtlich der menschlichen Pellagra und verwandter Zustände und ihrer Behandlung sei auf das Kapitel Avitaminosen verwiesen

ε) B_6 (Adermin, Pyridoxin)

Dieses Vitamin erhielt seine Bezeichnung B_6 weil es erst nach den chemisch noch nicht genau bekannten für den Menschen entbehrlichen Vitaminen B_4 (Wachstumsfaktor für Tauben) B_4 (antiparalytischer Faktor für Vögel und Ratten) und B_5 (Wachstumsfaktor für Vögel) beschrieben wurde 1935 fanden Gyorgy u Mitarb daß die Rattenpellagra nicht durch Fehlen von Nicotinsäure sondern durch einen anderen wasserlöslichen vor allem in der Hefe und Reiskleie enthaltenen Stoff den Kuhn Adermin nannte bedingt ist Er wurde 1938 zu gleicher Zeit in Deutschland von Kuhn u Mitarb in Amerika von Kereszte u Steffens kristallinisch isoliert und bald auch synthetisch dargestellt Es hat die Bruttoformel $C_7H_{11}NO_3$ ist außerordentlich leicht wasserlöslich und schmilzt bei 250° C

Seiner Struktur nach ist es ein 2 Methyl 3 oxy 4 5 *bis(oxymethyl) pyridin mit* folgender Formel



Adermin

Der Name Pyridoxin leitet sich von der Tatsache ab daß B_6 ein Pyridinderivat ist

Wesentlich vitaminwirksamer sind die Aldehydverbindung Peridoxal und die Aminoverbindung Pyridoxamin (SNELL u PANNEFELDT) Diese 3 Verbindungen zusammen bilden den B_6 Komplex Im tierischen Organismus kommen fast aus schließlich die beiden letztgenannten vor

Im Pflanzen und Tierorganismus ist dieser relativ einfache Stoff hauptsäch lich in Proteinbindung als Aderminprotein enthalten (KUHN)

Die *Bestimmung* kann sowohl biologisch im Rattentest wie chemisch colori metrisch mit der Diazo oder Indophenolreaktion vorgenommen werden B_6 ist wirksamer Bestandteil jeder Zelle und besonders reichlich in Erdnuß und Soja mehl Reiskleie Hefe Eigelb Leber Weizenkeimlingen Luzerne und Käse ent halten Die Resorption ist gut Bei Zufuhr von 50 mg die von SPIES u Mitarb [(Z) S 473] als Test benutzt werden erscheinen 6—10% wieder im Harn z T als oxydierte Carbonsäure Vitamin B_6 ist nicht nur lebensnotwendig für Ratte Hund und Schwein sondern auch als Wuchsstoff unentbehrlich für viele Bakterien arten Pflanzenwurzeln und Hefe Seine physiologische Wirksamkeit im einzelnen ist noch nicht völlig geklärt In phosphorylierter Form sind Teile seiner Kom ponenten als Coenzyme am Aufbau zahlreicher Fermente des Eiweißstoffwechsels beteiligt STEPP u Mitarb [(Z) S 344] zählen 15 derartige auf Auch für die Porphyrinsynthese ist es erforderlich Weiteres bei J KÜHNAU [(Z) 1959 S 387]

Selbst in großen Mengen wirkt es nicht toxisch nur bei besonders hohen Dosen bedingt es bei Hunden Tremor und Muskelkrämpfe

Beim Menschen können Injektionen von 50—100 mg Schlafsucht erzeugen Die *Avitaminose bei der Ratte äußert sich in symmetrischem Haarausfall* Derma titis Sterilität und nervösen Störungen (Ataxie Paresen Krämpfe Ratten acrodynie)

Während man früher annahm daß B_6 für den Menschen keine Bedeutung habe ist man neuerdings geneigt ihm doch in der Genese der menschlichen Pellagra eine gewisse Rolle zuzuerkennen Jedenfalls sprechen Beobachtungen von SPIES u Mitarb u a dafür daß es Fälle von menschlicher Pellagra gibt in denen Nicotinsäure allein keine restlose Heilung herbeiführt sondern erst eine Zugabe von Adermin SPIES u Mitarb (Z) haben in Amerika eine B_6 Hypovitaminose beschrieben die durch starke Nervosität und Übererregbarkeit Schlaflosigkeit allgemeine Mattigkeit Leibschmerzen und Unsicherheit des Ganges bedingt ist und prompt allein durch intravenöse Injektion von Adermin beseitigt wird In Europa sind ähnliche Krankheitsbilder m W bisher unbekannt doch führen STEPP u Mitarb (Z) gewisse hypochrome Anämien bei Kranken mit Gelenk rheumatismus und Magendarmerscheinungen die nicht durch Eisen beeinflußt werden wohl aber durch Aderminjektion (10 mg/Tag) auf B_6 Mangel zurück

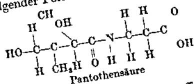
Der B_6 Bedarf des Menschen der wegen der unkontrollierbaren Synthese durch die Darmbakterien nicht genau zu ermitteln ist wird auf 2—4 mg/Tag geschätzt eine stets in der normalen Nahrung enthaltene Menge

Pantothensäure (Hühnerpellagraschutzstoff, ergrauungsverhütendes Vitamin)

ζ) Pantothensäure (Hühnerpellagraschutzstoff, ergrauungsverhütendes Vitamin)

Auch bei den Hühnern gibt es eine pellagraartige Dermatitis. Diese ist durch das Fehlen eines Sonderstoffes, der sogenannten Pantothensäure, bedingt (WILLIAMS u. Mitarb.). Das Vitamin, das als Wuchsstoff schon vorher bekannt war, erhielt seinen Namen von seinem Vorkommen in der gesamten Pflanzen-, Tier- und Mikrobenwelt (πάντα = alles).

Es wurde 1940 von mehreren deutschen und amerikanischen Forschern in seiner Konstitution aufgeklärt und synthetisiert. Es ist ein N-αγ-dioxy-ββ-dimethylbutyryl-β-alanin mit folgender Formel:



Pantothensäure

Die reine, rechtsdrehende Säure ist von öliger Beschaffenheit und konnte bisher trotz ihrer guten Wasserlöslichkeit nicht kristallinisch gewonnen werden. Zur klinischen Verwendung kommt das Calciumsalz.

Die quantitative Bestimmung geschieht biologisch auf Grund seiner Wachstumsbeschleunigungsfähigkeit für Bakterien und Hefe. 1 Streptobacterium-Wachstumseinheit entspricht 0,02 γ Pantothensäure.

Das Vitamin kommt, wie schon erwähnt, überall in der Natur vor, wenn auch nur in sehr geringer Konzentration, meist an Eiweiß gebunden. Der Gehalt von pflanzlichen und tierischen Nahrungsstoffen ist mit Ausnahme von Sojamehl, in dem er sehr gering ist, annähernd der gleiche wie an B_6. Am reichsten sind Hefe, Reis- und Weizenkleie sowie Erdnußmehl von animalischen Nahrungsmitteln Leber, Niere, Eigelb, Milchprodukte und grüne Gemüse. In diesen Nahrungsmitteln ist die Hauptmenge nicht in freier Form enthalten, sondern in Gestalt ester-, peptid- oder nucleotidartiger Verbindungen von Cofermentnatur. Die Aufklärung der Wirkungsweise begann 1942 mit der Entdeckung von DORFMANN u. Mitarb., daß dieses Vitamin fördernd in den Brenztraubensäurestoffwechsel eingreift, und zwar gilt dies auch für die Saugetierleber.

Man kennt bisher folgende *Zustandsformen* der Pantothensäure:

1. Das Coenzym A (Coacetylase) von LIPMAN u. Mitarb., das dissoziierende Coferment des acetylierenden Enzymsystems vom Charakter eines Nucleotides verbunden mit Cystamin, Phosphorsäure und Adenylsäure. Es ist entscheidend beteiligt an allen Vorgängen des intermediären Stoffwechsels, welche die Essigsäure bzw. C-C-Verbindungen überhaupt betreffen, d. h. praktisch am gesamten Fett-, Eiweiß- und Kohlenhydratstoffwechsel [Näheres bei STEPP u. Mitarb. (Z) S. 387 sowie KÜHNAU (Z) S. 388, 1952]. Erwähnt sei nur, daß die Pantothensäure auch der Katalysator der β-Oxydation und seiner Umkehr ist. Auch CO- und C-N-Brücken werden von ihr katalysiert.

2. Das Pantothin bzw. Panthetin (Lacto-bulgaricus-factor), ein von WILLIAMS u. Mitarb. entdeckter Wachstumsstoff für gewisse Milchsäurebakterien.

3. Das Pantothensäurekonjugat, auch ein Wuchsstoff für gewisse Bakterien, fest an ein Trägerprotein gebunden, enthalten in Herzmuskel und Leber.

4. Die Pantothenylphosphate, alkalistabile Verbindungen, als Durchgangssubstanz für die Synthese hochmolekularer Pantothensäureformen biologisch ohne Bedeutung.

Geringe Veränderungen des Pantothensäuremoleküls können bereits *antivitaminotisch* wirken. Vor allem gilt das für die Sulfopantothensäure (KUHN u.

Mitarb) Hemmend wirken auf die Pantothensaure auch aromatische Oxysauren wie Salicylsaure Mandelsaure und Gentisinsaure

Bemerkenswert sind die Beziehungen der Pantothensaure zum *endokrinen System* besonders Schilddruse und Nebennierenrinde *Es scheint daß das* Thyroxin fur die Synthese von Coenzym A notwendig ist Die Nebennierenrindenfunktion ist nach Daft Sebrell (1939) von der Versorgung mit Pantothensaure abhangig Diese scheint fur die Synthese der Rindenhormone notwendig zu sein wie Ratten versuche mit pantothensaurefreier Ernahrung ergaben Fehlen fuhrt zur Hyper trophie und Degeneration der Nebenniere und *zahlreichen Ausfallserscheinungen* mangelhafter Ketosteroidbildung sowie Grauwerden der Haare

Auch Vorgange der Fortpflanzung und Embryonalentwicklung werden von der Pantothensaure maßgeblich im gunstigen Sinne beeinflußt Ihr Fehlen fuhrt zu Resorptionssterilitat und foetalen Mißbildungen Gunstig beeinflußt wird die Darmtatigkeit z T durch Forderung der Acetylcholinsynthese z T durch Steigerung des ortlichen Kh Stoffwechsels

Alle diese meist neueren Erkenntnisse sind nur bei Tieren besonders Ratten und Huhnern gewonnen da die Bedeutung der Pantothensäure fur den Menschen noch weitgehend unbekannt ist

Der *Bedarf des Menschen ist unbekannt* und laßt sich nur auf dem Umwege uber den Ratten und Hundebedarf schatzen Stepp u Mitarb geben dafur 7—10 mg zur Beseitigung von Mangelerscheinungen 30—40 mg taglich an Lang Ranke *[(Z) S 228] schatzen den Bedarf auf 10—50 mg Die anscheinend leicht resorbier* bare Saure geht in der Leber der Hauptmenge nach eine Eiweißverbindung ein Das Vitamin ist stets in Blut und Harn nachweisbar Bei B Komplex Mangel erscheinungen ist der Uringehalt herabgesetzt Stanbero Snell u Spies fanden bei Belastung mit 50 mg Calcium Pantothenat (Merck) eine Ausscheidung bei *Kranken der genannten Art nur von 19% gegenuber 102%* bei Normalpersonen

Die *Ausfallserscheinungen* bei Pantothensauremangel betreffen nicht nur das Huhn das mit generalisierter Dermatose Borkenbildung und Verlust der Federn erkrankt sondern alle bisher studierten Tiere Im Vordergrund der Allgemein einwirkungen steht die schon erwahnte Wachstumshemmung Sehr erheblich sind die Storungen im gesamten Inkretsystem besonders bei Nebenniere und Keim drusen

Die Hautwirkungen sind bei den verschiedenen Tieren etwas verschieden aber *in ausgesprochenen Fallen stets vorhanden Außer Dermatitiden sind es* Pigment verlust der Haare fast ausschließlich bei mannlichen Tieren (Ergrauen) und ihr Ausfall Von weiteren Mangelerscheinungen seien Ruckenmarksschadigungen (Demyelinisierungen und Strangdegenerationen) sowie Knorpelhyperplasien er wahnt

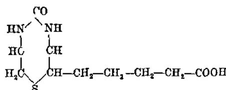
Eine sichere Hypovitaminose mit klinischen Erscheinungen beim Menschen ist bisher nicht beobachtet Interessant ist in diesem Zusammenhange eine Beob achtung von Stanberg Snell u Spies daß es ihnen in einem kleinen Prozentsatz von Hunderten von *Fallen gelang durch langere Darreichung von B Komplex* praparaten die Graufarbung der Haare wieder ruckgangig zu machen

Handelspraparate fehlen m W vorlaufig in Deutschland Bei Verdacht auf Mangel erscheinungen die bisher trotz der hochgradigen chronischen Unterernahrung in Deutschland nicht beschrieben worden sind genugen großere Mengen von Trocken hefe (25 mg % Pantothensaure) und hochkonzentrierte Leberpraparate Das weit verbreitete starke Ergrauen der Haare selbst bei Jugendlichen im und kurz nach dem Kriege durfte wohl der Hauptsache nach auf nervos psychische Faktoren zuruckzufuhren sein Im ubrigen enthalt eine normale Ernahrung immer auch genugende Mengen von Pantothensaure

η) Biotin Vitamin H (Hautfaktor, eiweißentgiftendes Vitamin)

Von BOAS (1927) und GYÖRGYI wurde ein für die normale Beschaffenheit der Haut und darüber hinaus allgemein für normales Wachstum und gute Eiweißverwertung wichtiger Stoff beschrieben der in der Natur fast nur in hochmolkularer unlöslicher Verbindung vorkommt Er ist wie sich erst 1940 herausstellte identisch mit dem Biotin einem von KÖGL (1934) kristallisierten Hefewuchsstoff aus Eigelb und Hefe

Er besitzt die Bruttoformel $C_{10}H_{16}O_3N_2S$ und kommt in 2 Modifikationen vor Es handelt sich dabei nach KÖGL um 2 heterocyklische Ringsysteme einen hydrierten Imidazol und einen hydrierten Thiophenring folgender Anordnung für das α Biotin



Biotin

Das auch wirksame Oxybiotin enthält statt des Schwefels ein Sauerstoffatom Die Synthese gelang HARRIS u GRUSSNER u Mitarb [1943—45 Lit in der Monographie von D MELVILLE (Z)] Diese nur in kleinsten Mengen aus gewaltigen Mengen Ausgangsmaterial (136 mg aus 1650 kg Eigelb bei KÖGL) gewonnenen Wirkstoffe haben Säurecharakter kristallisieren in farblosen Nadeln mit Schmelzpunkt bei 232 C die sich in Wasser gut in Alkohol wenig in Äther Petroläther und Chloroform gar nicht lösen Sie bilden Methylester mit voller Wirksamkeit

Ausgangsmaterialien sind außer Eigelb und Ei Reiskleie Hefe innere Tierorgane (Leber und Niere) und Speisepilze Vitamin H kommt darin z T in freier Form meist aber als Eiweißverbindung vor aus dem erst im Darm das dann gut resorbierbare Biotin freigesetzt wird

Die *Bestimmung* erfolgt bisher nur biologisch bei der Ratte Eine Ratteneinheit ist die Menge wirksamer Substanz die bei täglicher subcutaner Injektion eine H avitaminotische Ratte in 4 Wochen zu heilen vermag 1 mg α Biotinmethylester entspricht 10000 1 mg β Biotinmethylester 27000 Ratteneinheiten Auch Hefe und Bakterientests sind angegeben worden — Der *Minimalbedarf für den Menschen* wird auf 0 1 mg Biotin der Normalbedarf auf 0 2—0 5 mg/Tag geschätzt eine Menge die stets in der normalen Ernährung enthalten ist vor allem aber durch Darmbakterien überreichlich gebildet wird was durch Sulfonamide verhindert werden kann

Biotin ist für normales Wachstum und Zellvermehrung unerläßlich Das gilt nicht nur für Hefe Bakterien und niedere Tiere sondern wahrscheinlich auch für Säugetiere und Mensch

Der *Wirkungsmechanismus* des Biotins ist noch unvollständig bekannt *Sicher* scheint zu sein daß es im Brenztraubensäurestoffwechsel eine große Rolle spielt Die Oxydation dieser Säure und ihrer Derivate in der Leber wird bei Biotinmangel stark herabgesetzt Die Umwandlung von Brenztraubensäure in Oxalessigsäure der Eintritt in den Citronensäurecyclus die sogenannte WOOD WERKMANsche Reaktion wird durch Biotin katalysiert ferner die Desaminierung bestimmter Aminosäuren wie Asparaginsäure Serin und Threonin vielleicht in Form eines nucleotidartigen Cofermentes schließlich auch der Aufbau wichtiger Ferment proteide

Außerdem scheint es fur die Bildung der Dicarbonsauren im Kh Stoffwechsel des Harnstoffs und der Purinbasen und vielleicht auch fur die Bildung ungesattigter Fettsauren erforderlich zu sein [Naheres bei D B MELVILLE (Z) sowie STEPP u Mitarb 7 Aufl (Z) S 421]

Biotin verbindet sich leicht mit bestimmten Eiweißkorpern und wird dadurch unwirksam gemacht (BOAS) Eine solche inaktivierende Verbindung das so genannte Avidin (Avidalbumin) ist vor allem im Eiklar enthalten Genuß großerer Mengen von rohem Eiereiweiß blockiert das Biotin und kann daher zu Mangel erscheinungen fuhren

Diese bestehen bei Ratte und Huhn in einer z T pellagraartigen Dermatitis mit Desquamationen Ulcerationen und Hyperkeratosen usw Dazu kommen merkwurdigerweise eigenartige Paresen und Lahmungen der Hinterbeinmuskulatur mit hohem Kreatingehalt Samtliche Ausfallserscheinungen in der angel sachsischen Literatur egg white injury genannt lassen sich durch Biotin beseitigen Fortdauer der Avitaminose fuhrt zum Tode

Die *Bedeutung des Vitamins H fur den Menschen* ist noch umstritten Experimentell laßt sich auch hier ein der Tieravitaminose sehr ahnliches Krankheitsbild erzeugen (SYDENSTRICKER u a) Nach 10 Wochen einer Ernahrung mit 30% Troel eneil hr treten seborrhoische Hautveranderungen sowie allgemeine Nervositat Reflexveranderung und polyneuritische Symptome auf die durch parenterale Zufuhr von Biotin rasch geheilt werden Das gleiche war der Fall bei einem Manne der spontan Jahrzehnte hindurch regelmaßig taglich bis zu 10 rohe Eier aß [angefuhrt bei LANG RANKE (Z) S 229] Eine andere Frage ist ob etwa die Seborrhoe und verwandte Dermatitiden mit einem H Mangel etwas zu tun haben Diese Frage ist wenigstens vorlaufig zu verneinen

Das hat aber nicht verhindert daß Dermatitiden und Dermatosen aller Art bis zur vorzeitigen Glatzenbildung mit Biotin behandelt werden Die Erfolge sind bisher recht kummerlich wenn auch nicht entmutigend

Biotinpraparate (Konzentrate) sind Havion (Labofach Berlin) Murnil (I G Farben) und die Huminpraparate der Huminchemie Munchen und Leipzig

9) Die Folsaurereihe

p Aminobenzoesaure Folsaure (Pteroylglutaminsaure) und ihre Conjugate Leukovorin (Citrovorumfaktor)

Unter dieser Überschrift fassen STEPP u Mitarb in ihrer neuesten ausgezeichneten Darstellung [(Z) S 430ff 1952] die ich diesem kurzen Abriß zugrunde lege (dort auch Hunderte von Literaturangaben der neuesten Zeit) 9 Vitamine der B Gruppe zusammen Zum Teil handelt es sich um Wirk und Wuchsstoffe fur Bakterien die uns in diesem Zusammenhange nicht interessieren z T aber auch um Vitamine wie p Aminobenzoesaure und Folsaure und ihre Abkommlinge die auch fur die Saugetiere und den Menschen von sehr erheblicher Bedeutung sind

Diese beiden Vitamine konnen heute nur im Zusammenhange behandelt werden da sie nicht nur biologisch sondern auch chemisch einander nahestehen indem die Folsaure auch einen p Aminobenzoesaurekomplex enthalt

Die *p Aminobenzoesaure* war chemisch schon lange bekannt aber erst seit 1939/40 weiß man daß die Aufhebung der bakteriostatischen Wirkung von Sulfanilamiden gegenuber bekannten Bakterien auf sie zuruckzufuhren ist Bei den Saugetieren und auch beim Menschen beruht ihre Bedeutung darauf daß ihre Gegenwart im Darme die Synthese von Vitaminen und Wuchsstoffen durch die normale Bakterienflora beeintrachtigt oder ganz verhindert

Die Säure selbst ist nur für Mikroorganismen und Pflanzen, nicht aber für Tier und Mensch ein Vitamin, da sie bei den letzteren normalerweise von den Darmbakterien synthetisiert wird.

Die *Formel* für die p-Aminobenzoesäure ist folgende:

COOH

NH

Sie kristallisiert in farblosen, im Lichte allmählich gelb werdenden Kristallen vom Schmelzpunkt 186°, die in der Hitze in Wasser und Alkohol leicht löslich sind.

Derivate sind die verschiedensten Lokalanästhetica wie Anaesthesin, Novocain, Tutocain, Impletol und ähnliche Stoffe.

In der Natur ist die p-Aminobenzoesäure als Conjugat enthalten, meist in peptidartiger Verbindung mit Glutaminsäure (KUHN 1941). Ein derartiges Produkt, die p-Aminobenzoe-l-glutaminsäure, bildet den einen Teil der Folsäure, so daß die p-Aminobenzoesäure und die Folsäure als verschiedene Formen des gleichen biologischen Wirkstoffes aufgefaßt werden müssen.

Die *Folsäure* (oft fälschlich auch Folinsäure genannt) mit der Summenformel $C_{19}H_{19}O_6N_7$ ist eine Pteroylglutaminsäure (N-[4-(2-Amino-6-oxypteridyl-8-methyl-aminobenzoyl)]-l-glutaminsäure), in der 3 Gruppen amidartig miteinander verbunden sind, mit folgender Konstitutionsformel:

Pteridin · p-Aminobenzoesäure · Glutaminsäure · COOH · CONH—CH · CH₂ · CH₂ · COOH · CH · C—CH₂—NH · C · OH

Folsäure

Diese [illegible] basische Säure bildet citronen- bis hellorangegelbe Kristalle ohne Schmelzpunkt und mit Dunkelerhärtung bei 250°.

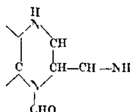
Die 1. Synthese der Folsäure gelang 1946 ANGIER u. Mitarb. in den Lederle-laboratorien in USA.

Ob auch der Säugetierorganismus das komplizierte Pteridingerüst synthetisieren kann, ist noch fraglich. Für das nahe verwandte Xanthopterin wird es von KOSCHARA angenommen. Auch das Lactoflavin kommt als Ausgangspunkt in Betracht. Für die beiden anderen Bestandteile der Folsäure gilt es jedenfalls. Die Folsäure ist in der lebenden Zelle in Eiweißbindung vorhanden und besitzt Co-fermentnatur.

Die zuerst 1941 von MITCHEL u. SNELL *entdeckte Folsäure* aus *Spinat*, anderem grünen Gemüse und Getreide ist nicht identisch mit der eben besprochenen Pteroylglutaminsäure und hat auch eine andere Summenformel ($C_{15}H_{[illegible]}O_9N_3$). Ihre Konstitution ist noch unbekannt, wahrscheinlich ein Gemisch verschiedener Pteridinderivate. Dieses Conjugat ist biologisch unwirksam.

Das Vitamin Folsaure ist im Organismus anscheinend erst wirksam in Form des sogenannten *Citrovorum Faktors* (SAUBERLICH u BAUMANN 1948) auch *Folinic acid oder Leucovorin* genannt

Der Unterschied gegenuber der Folsaure besteht darin daß die 2 Halfte des Pteridinringes folgende Konfiguration hat



Die Synthese dieses Faktors gelang *in den letzten Jahren in Amerika* BRACKMANN FLYNN u Mitarb in Deutschland WEYGAND u Mitarb

Dieser Citrovorum Faktor ist anscheinend die eigentliche Wirkform der Folsaure im Organismus

Starkere Veranderungen am Folsauremolekul bedingen im allgemeinen den Verlust der Vitaminwirksamkeit

Die *Bestimmung* der p Aminobenzoesaure ist biologisch außerst schwierig

Chemisch kann die freie Aminogruppe durch die Diazoreaktion erfaßt werden die auch colorimetrisch nach ECKERT ausgewertet werden kann

Die Folsaure kann nach reduktiver Spaltung ihres Molekuls durch Zinkstaub oder Titanchlorid wobei p Aminobenzolglutaminsaure entsteht die gleichfalls die Diazoreaktion ergibt chemisch ebenso wie die p Aminobenzoesaure colorimetrisch bestimmt werden *Zuverlassiger scheint die fluorimetrische Methode* mit Kaliumpermanganat in schwach saurer Losung zu sein Hierbei entsteht die stark fluorescierende 2 Amino 6 oxy pteridin 8 carbonsaure deren Fluorescenz direkt proportional der Folsaurekonzentration sich verhalt

Auch biologische Methoden mit Ratten und Huhnertest sind angegeben worden

Die Bestimmung des Citrovorumfaktors geschieht im mikrobiologischen Wachstumstest unter Verwendung des Bakterienstammes Leuconostoc citrovorum 8081 von dem sich der Name des Faktors ableitet

p Aminobenzoesauren enthalten frei oder gebunden samtliche tierischen und pflanzlichen Organe Fur die meisten pflanzlichen Nahrungsmittel betragen die Mengen 0 05—0 15 mg % Am hochsten ist der Gehalt in Spinat Reiskleie und Speisepilzen Unter den tierischen Organen steht die Leber mit etwa 0 25 mg % an erster Stelle *ihr folgen in fallenden Mengen Niere Muskulatur und Gehirn*

Zu etwa 90% liegt hier die Saure in hoher molekularer Bindung vor Etwa das gleiche gilt fur das Blut Gesamtgehalt beim Menschen 30 γ % davon 4 γ in freier Form

Den hochsten *Gehalt* an *Folsaure* in freier Form besitzen Spargel und Blumenkohl (etwa 60—80 γ %)

Folsaure ist im menschlichen Blute nur in Spuren in freier Form enthalten in der Gesamtmenge zu 80—140 γ %

In der Leber liegt die Gesamtmenge zu 95% in Form des Citrovorumfaktors vor und ahnliche Zahlen gelten auch fur andere tierische Gewebe

Ein *Bedarf an p Aminobenzoesaure und Folsaure fur den Menschen* besteht *nicht* da beide Vitamine wie schon erwahnt in genugender Menge normalerweise von den Darmbakterien synthetisiert werden Es gibt daher auch keine p Amino

benzoesäureavitaminose Auch bei langer dauernden Gaben von Sulfonamiden welche das Wachstum der Darmbakterien unterdrückt ist sie bisher anscheinend nicht bewiesen

Der *Folsäurebedarf* bei Tier und Mensch ist nicht konstant Er steigt bei Gravidität und Lactation sowie niedriger Eiweißzufuhr die dann nicht mehr vitaminsparend wirkt wie es große Mengen tun vor allem aber bei schweren Resorptionsstörungen des Darmes besonders bei der Sprue wo er auf 5 mg/Tag geschätzt wird

Da die eigentliche Wirkungsform der Folsäure der Citrovorumfaktor ist so wäre in erster Linie die Frage des Bedarfs für den Menschen an dieser Substanz von Interesse aber vorläufig besitzen wir darüber keinerlei genügende Kenntnisse

Die nicht im Körper verwandte p Aminobenzoesäure wird im Harn zum größten Teile als unwirksame Acetylverbindung meist gespart mit Glykokoll oder Glucuronsäure entleert Im Durchschnitt sind es etwa 0 15 mg täglich während der Kot 0 25 mg enthält der Schweiß bei starker körperlicher Tätigkeit sogar bis zu 0 35 mg

Die in der Nahrung aufgenommene Folsäure in ihren Conjugaten wird durch besondere Conjugasen der Verdauungssäfte in Freiheit gesetzt und mit der enteral gebildeten resorbiert Aus dem Citrovorumfaktor entsteht im Magen der hierfür anscheinend unerläßlich ist Folsäure Sehr bemerkenswert und wichtig ist daß das Aminopterin das sich lediglich dadurch von der Folsäure unterscheidet daß im 1 Pingsystem an Stelle der OH Gruppe eine NH_2 Gruppe tritt ein ausgesprochenes Antivitamin der Folsäure ist Es gilt das auch für andere Derivate mit Aminogruppen in 6 Stellung [Näheres bei STEPP u Mitarb letzte Aufl (Z) S 455ff]

Die *Aufgabe der Vitamine der Folsäurereihe im menschlichen Organismus* sind außerordentlich vielseitig

Nach STEPP u Mitarb (Z neue te Aufl S 485ff 1952) sind es folgende

1 Katalysierung des Stoffwechsels von Einkohlenstoffresten Hier ist es zunächst die Freisetzung von C Resten aus den verschiedensten Quellen besonders Glykokoll und Cholin Wie Isotopenversuche ergeben werden die Bausteine des Glykokolls zur Synthese von Serin Methionin Kreatin Porphyrinen und Purinbasen verwandt

Beim Cholin kontrolliert die Folsäure die Abgabe von labilen Methylgruppen nach vorheriger Oxydation zu Betain durch die Cholinoxydase Der Einbau von C Resten in Aminosäuren Thymin Purinbasen und Porphyrinen Asparaginsäure Glutaminsäure Arginin Valin Lysin und Methionin wird mit Hilfe der Folsäure ermöglicht Dadurch wird auch die schon erwähnte teilweise Einsparung von Folsäure durch Eiweiß verständlich Auch das Pyrimidin Thymin und Thymidin die Desoxyriboseverbindung des Thymins können in hohen Dosen Folsäure ersetzen wie die günstigen Erfahrungen bei makrocytären Anämien beweisen

Bei der Synthese des Purinringes sind p Aminobenzoesäure und Folsäure bzw der Citrovorumfaktor maßgebend beteiligt Ihr Fehlen in Gestalt ungenügender Purin und Nucleotidsynthese kommt im Verschwinden von basophilen Granula in Kernen und Protoplasma von Knochenmarksblutzellen zum Ausdrucke

Beim Kreatin unterbleibt unter Folsäuremangel die Synthese aus Glykocyamin (Guanidinessigsäure) oder Arginin und Glykokoll

Bei den Porphyrinen findet die Bildung der Pyrrolringe und die Verknüpfung der Ringsysteme durch die Methinbrücken bei denen Glykokoll Glutaminsäure und Ketoglutarsäure entscheidend beteiligt sind nicht oder in ungenügender Weise statt Auch bei der Bildung der Wirkgruppen der Hämoproteide ist Gegenwart von Folsäure notwendig

2 Beeinflussung von Partialvorgangen des Eiweißumsatzes Fur die Verwertung von Glutaminsaure und Tyrosin im intermediaren Eiweißstoffwechsel ist Folsaure notwendig Im letzteren Falle spielt anscheinend auch die Ascorbinsaure eine Rolle die bis zu einem gewissen Grade sogar die Folsaure ersetzen kann wie Untersuchungen beim Skorbut von Ratte und Menschen zeigen

3 Die Einwirkung auf Flavenzyme Die e werden durch die Folsaure inaktiviert

4 Der Einfluß auf Sexualfunktionen Fortpflanzung Embryonalbildung und Lactation Er ist besonders beim Frosch Ratte Huhn und Affen studiert Beim Menschen ist er unwahrscheinlich jedenfalls bisher nicht nachgewiesen

5 Wirkung auf die Resorptionsvorgange im Darme Untersuchungen bei schweren Durchfallen insbesondere bei der tropischen Sprue zeigen daß die Folsaure auch beim Menschen fur eine normale Darmresorption von Bedeutung ist Storungen auf diesem Gebiete in Gestalt von flachen Blutzuckerbelastungskurven hohem Fettgehalt des Kots niedrigen Vitaminwerten im Blut fur Carotin Vitamin A Vitamin E und Hypoprothrombinamie schwinden unter Folsauregaben (oral oder intramuskular)

6 Beziehung zur Entwicklung von Tumoren

Tumorgewebe enthalt meist abnorm große Mengen von Folsaure gewohnlich in Form des Citrovorumfaktors Er begunstigt in dieser Form anscheinend das Wachstum wahrend die Folsaure selbst schwach ihr Derivat die Pteroyltriglutaminsaure sogar stark hemmend wirkt was auch therapeutisch bei gewissen Tumoren von Maus und Ratte verwertet wurde Allerdings sind die Resultate der einzelnen Autoren einander widersprechend

Folsaureantagonisten wie Aminopterin und Pteroylasparaginsaure sind besonders wachstumshemmend

Mangelerscheinungen sollen an dieser Stelle nur so weit besprochen werden als sie nicht Blutkrankheiten beim Menschen betreffen die im Kapitel Blutkrankheiten als Avitaminosen im Zusammenhang abgehandelt werden

Mangelerscheinungen infolge Fehlens von p Aminobenzoesaure sind bei Tier und Mensch unbekannt

Um so ausgepragter sind sie beim Fehlen von Folsaure bzw Citrovorumfaktor

Sie betreffen in erster Linie die Produktion der Fermente des Blutes Erythropoese einschließlich Hamoglobinsynthese Granulopoese sowie Thrombocytopoese sind weitgehend blockiert

Das lymphatische Gewebe atrophiert in der Mundhohle kommt es zu schweren Stomatitiden und Gingivitiden im Magendarmkanale zu hamorrhagischen zum Teil ulcerierenden Gastritiden und Gastroenteritiden fur welche die Sprue ein besonders eindrucksvolles Paradigma ist Beim Hunde sind es ausgesprochene Dermatitiden mit Storungen des Haarkleides Verfarbungen und Inkrustationen der Haut Überdosierungen beim Menschen von Aminopterin und ahnlichen Aminoverbindungen *den Antivitaminen der Folsaure und dem dadurch indirekt* bedingten Folsauremangel konnen zu Haarausfall Glatzenbildung und Stillstand des Bartwachstums fuhren

Beim Huhne kommt es auch zu Veranderungen am Skeletsystem (Perosis) und im Zentralnervensystem

Auch eine Herabsetzung der Produktion von Hamagglutininen ist beschrieben worden

P aminobenzoesaure ist ungiftig Das gleiche gilt auch fur die Folsaure die beim Menschen in Mengen von 5 mg/kg auch langere Zeit hindurch ohne Schaden genommen werden kann Vorsicht ist nur bei der perniziosen Anamie geboten da hier eine Ausschwemmung von Lactoflavin und eine Erschopfung der Vitamin B_1 Vorrate im Organismus eintreten kann

Das *therapeutische Anwendungsgebiet* der p-Aminobenzoesäure sowie der Folsäure bzw. des Citrovorumfaktors ist sehr groß und vielseitig. Hinsichtlich der Handelspräparate sei auf das Avitaminose-Kapitel verwiesen. Kristallinische p-Aminobenzoesäure wird von vielen Firmen, z. B. E. Merck, Darmstadt hergestellt. Die p-Aminobenzoesäure ist ein Antagonist der p-Oxybenzoesäure, eines sehr wichtigen Wuchsstoffes für Rikettsien und manche Viren und Bakterien (Coli-gruppe).

Derartige Infektionen, insbesondere Fleckfieber, Varicellen, in gewissem Sinne auch Typhus abdominalis werden durch Gaben von p-Aminobenzoesäure oft günstig beeinflußt, allerdings müssen sie sehr groß sein (20—30 g täglich, am besten intravenös).

Noch umfassender ist das Indicationsgebiet für Folsäure und Citrovorumfaktor. Soweit es die menschlichen Anämien und andere Bluterkrankungen betrifft, wird es später behandelt werden. Hier liegt wohl die größte therapeutische Bedeutung dieser Vitamine. Ein weiteres Anwendungsgebiet sind tropische und nichttropische Sprue (idiopathische Steatorrhoe) sowie *Coeliacie* (GEE-HERTER-HEUBNERsche *Krankheit*) und darüber hinaus ganz allgemein schwere Gastroenteritiden mit starken Durchfällen.

Schließlich haben auch die *Folsäureantagonisten Aminopterin* sowie nahestehende andere Folsäurepräparate mit Aminogruppe in Position 6 therapeutische Verwendung gefunden, indem sie die Deckung des zur Synthese der Nucleoproteide besonders hohen Bedarfs schnell wachsender Gewebe an Folsäure bzw. Citrovorumfaktor verhindern.

Hierbei handelt es sich um schnell wachsende maligne Tumoren und vor allen Dingen um akute und subakute Leukämien, besonders im frühen Kindesalter. Beide Gruppen von Erkrankungen haben infolge der gewaltigen Zellneubildungen einen gewaltigen Folsäurebedarf, der sie am Wachstum behindert, wenn er nicht gestillt wird.

Während bei der 1. Gruppe die Erfolge beim Menschen sehr fragwürdig sind, lassen sich bei den Leukämien manchmal deutliche Remissionen erzielen, besonders bei Kindern.

Bei dieser Antagonistentherapie ist aber stets zu bedenken, daß schwere Folsäuremangelerscheinungen auftreten können, die sich in Schleimhautveränderungen, Magendarmstörungen, hämorrhagischer Diathese und erhöhter Infektionsbereitschaft äußern. Intramuskuläre Injektionen von Citrovorumfaktor beseitigen sie meist rasch.

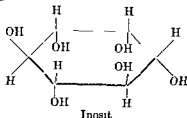
Die Dosierung der Antagonisten muß sehr vorsichtig erfolgen. Da die geschilderten Nebenwirkungen nicht übersehen werden dürfen und die Erfolge dieser Therapie, wenn überhaupt vorhanden, immer nur vorübergehend sind, so dürfte meines Erachtens diese neue Behandlungsmethode keine große Zukunft besitzen.

i) Inosit (Phytin, Antialopeziefaktor)

1940 machte WOOLEY die Entdeckung, daß Mäuse, die mit einer Kost gefüttert wurden, die alle damals bekannten Vitamine des B_2-Komplexes enthielt, einen fleckförmigen Haarausfall (Alopecie) bekamen und daß dieser durch Gaben von Inosit beseitigt wird.

Inosit mit der Bruttoformel $C_6H_{12}O_6$ ist ein schon lange bekannter Stoff, der zwar den Kohlenhydraten nahe steht, aber ein Benzolderivat ist. Er wurde schon 1850 von SCHERER aus der Muskulatur isoliert. Er ist farblos, wasserlöslich und hat einen Schmelzpunkt von 247° C, reduziert nicht.

Seiner Struktur nach ist er ein Hexaoxyhexahydrobenzol oder anders bezeich net ein Hexahydrocyclohexan Die biologisch aktive Form ist das meso Inosit mit folgender Strukturformel



Inosit

Es gibt die SCHERERsche Peal tion (Rotfarbung nach Eindampfen mit Salpe tersaure) Inosit ist fast in allen Pflanzen enthalten zum kleinen Teil frei meist in Form des Hexaphosphorsaureesters als Phytinsaure oder als Phytin (Mischung von Alkali Ca und Mg Salzen der Phytinsaure) teils auch in Form eines Lipoides in Verbindung mit Glycerin Fettsauren und Aminoathanol und schließlich auch als wasserloslicher nicht dialysabler Komplex Die Leber enthalt verestertes Inosit Ferner sind Gehirn Herzmuskel Schilddruse und Huhnereier inositreich Die Menge betragt etwa 100—500 mg % in den tierischen Organen im mensch lichen Blutplasma 0 5—1 8 mg % Wahrend Inosit selbst gut die Darmschleim haut passiert ist das Calciumsalz der Phytinsaure nicht resorbierbar Im Darm wird ein Teil des zugefuhrten Phytins durch das in Pflanzen vielfach vorhandene Fer ment Phytase aufgespalten so daß das nun freigewordene Vitamin resorbiert werden kann Inosit wird im Korper wahrscheinlich in der Leber gespeichert und bei Überschuß zum Teil im Urin ausgeschieden

Wahrend man fruher meist annahm daß Inosit trotz seiner kohlenhydratahn lichen Strul tur im Kohlenhydratstoffwechsel keine Polle spielt und weder in Glucose noch in Glykogen uberzugehen vermag erbrachten M A STETTEN u W STETTEN den Nachweis daß deuteriertes Inosit bei phlorrhizindiabetischen Ratten zu 7% zu Glucose wird

Der Gedanke liegt sehr nahe daß Ahnliches auch im gesunden Organismus stattfindet oder jedenfalls stattfinden kann Sicher ist Inosit ein fur viele Mikro organismen besonders Pilze und Hefe nicht aber Bakterien die selbst Inosit bilden konnen ein notwendiger Wuchsstoff Antagonisten sind Hexa und Pentamethyl inosit Streptomycin Gammhexan und Delthexan Ein Synergismus besteht mit Vitamin E Der Wirkungsmechanismus ist noch vollig unklar Naheres bei J KUHNAU *(Z)* S *393 (1952) Vielleicht ist Inosit wie andere B Vitamine Bestandteil* eines Cofermentes Mancherlei spricht fur eine Forderung der Zellenvermehrung Sicher senkt es den Cholesterin und Phosphatidgehalt des Blutes bei Erkran kungen bei denen er erhoht ist herab und verhindert abnorme Ablagerung dieser Lipoide in der Leber ahnlich wie Cholin

Der *Bedarf* beim Menschen ist vorlaufig mengenmaßig unbekannt R J WIL LIAMS schatzt ihn auf Grund von Tierversuchen auf etwa 1 g taglich Maus Ratte und Hund konnen Inosit nicht bilden wohl aber das Huhn Ein Toxicitat besteht selbst bei massiven Dosen von 50 g und mehr nicht

Inositmangel bedingt abgesehen von der schon erwahnten Alopecie Wachstums stillstand bei Maus und Vogeln ferner Storungen der Fortpflanzung und Lac tation Auch Leberverfettung und Magendarmatonie sind beschrieben Sichere Ausfallserscheinungen beim Menschen wurden bisher nicht beobachtet Ob die Behauptung von WALDENSTROM daß die Zungenatrophie bei der Anamia perni ciosa zum Teil auf Inositmangel zuruckzufuhren ist richtig ist muß noch weiter gepruft werden

γ) Vitamin B_{12}

Schon gleich nach der großartigen Entdeckung der erfolgreichen Lebertherapie bei der perniziösen Anämie durch MINOT u. MURPHY (1926) begann die Suche nach der wirksamen Substanz in der Leber. Nachdem es mehreren Autoren wie COHN, DAKIN u. WEST sowie LALAND gelungen war, immer konzentriertere Substanzen zu gewinnen, entdeckten dann MITCHELL u. SNELL (1941) die Folsäure, die ANGIER 1945 auch synthetisch darstellen konnte. Man glaubte zunächst, mit dieser den wirksamen Stoff in Händen zu haben, aber es zeigte sich bald, daß zwar durch ihn die Blutbefunde, nicht aber die neurologischen Symptome der perniziösen Anämie beseitigt werden konnen (SPIES, ROSS, WILKINSON). Im Gegenteil häufig wurden die letzteren durch Folsäure verschlechtert.

Man befand sich also auf einem zwar wichtigen und interessanten, aber doch falschem Wege. Die Untersuchungen waren sehr mühsam und erschwert durch die Tatsache, daß als Testobjekt nur die kurative Wirkung der betreffenden Substanzen bei der perniziösen Anämie in Betracht kam, bis dann 1947 L. S. SHORB der Nachweis gelang, daß der gesuchte Stoff ein unentbehrlicher Wuchsstoff für Lactobacillus lactis Dorner (L. L. D.) ist, der zur raschen Auswertung der gereinigten Substanzen sich hervorragend eignete. Das gilt auch für Huhn und Schwein. Schon ein Jahr später (1948) entdeckten dann E. L. RICKES u. Mitarb. die rein dargestellte wirksame Substanz, die sie Vitamin B_{12} nannten. Sie muß ... t Leber verarbeiten, um 1 mg dieser Substanz zu isolieren.

Ihre Wirksamkeit erwies sich in den Händen von WEST sowie SPIES u. STONE, die sie zuerst prüften, als so stark, daß schon 1 γ täglich i. m. oder 15—30 γ als Depotdosis antiperniziös wirkten und auch die neurologischen Symptome zu beseitigen vermochten. Als anfängliche Tagesdosis werden meist 4—10 γ verwandt (Zusammenfassungen bei SPIES, SUAREZ u. LOPEZ). B_{12} *kristallisiert* in schönen roten Kristallen, die 4% Cobalt enthalten, mit einem Molekulargewicht von etwa 1500 und an gesprochener Linksdrehung.

Die Summenformel ist $C_{61-64}H_{86-92}O_{13}N_{14}PCo$. Es handelt sich also um eine sehr komplizierte Substanz, die bisher weder in ihrer Struktur aufgeklärt noch synthetisiert werden konnte.

Bei der Säurehydrolyse entstehen keine α-Aminosäuren, so daß anscheinend kein Peptid vorliegt. Als Spaltungsprodukte treten Ammoniak, ein primäres Amin, 5,6-dimethyl-N-(α-D-ribofuranosido)-benzimidazol mit Phosphorsäure an C_2 oder C_3 der Ribose und eine rote kobalthaltige Säure auf.

B_{12} ist wahrscheinlich mit dem extrinsic-Faktor von CASTLE identisch. Der intrinsicfaktor von TERNBERG, EAKIN wird heute Apoerythein genannt und soll für die Resorption von B_{12} von Bedeutung sein. Es handelt sich dabei um eine Proteid-Verbindung von B_{12}, Erythein, in der B_{12} mikrobiologisch unwirksam ist.

Der intrinsicfactor erwies sich identisch mit einem von den Schleimzellen des Magens abgesonderten glandulären Mucoproteid, das die Fähigkeit besitzt, unterschwellige B_{12}-Dosen zur vollen antiperniziösen Wirksamkeit zu bringen. Das B_{12} im Darminhalt wahrscheinlich das Proteid Erythein oder eine ähnliche Substanz ist mikrobiologisch unwirksam. B_{12} entfaltet auch jedenfalls bei der Ratte eine lipotrope und leberschützende Wirkung, wobei es in dem Stoffwechsel der Methylgruppen nur C_1-Reste angreift.

Am bedeutungsvollsten aber ist wohl sein fördernder Einfluß auf Aminosäuren und das Nahrungseiweiß. Beides wird unter B_{12} besser verwertet. In Gestalt des animalprotein-faktor APF oder Zoopherin (CARRY u. Mitarb. 1946), das in tierischen Eiweißquellen enthalten ist und als Hauptkomponente B_{12} einschließt, vermag es minderwertiges pflanzliches Eiweiß so zu verbessern, daß es biologisch

dem tierischen gleichwertig ist. B_1 kann dabei durch Aureomycin substituiert werden. Es steht heute fest, daß alles in der Natur vorkommende B_1 Vitamin letzten Endes einer synthetischen Leistung von Bakterien und Ascomyceten sein Dasein verdankt, da weder Tiere noch höhere Pflanzen B_{12} bilden können (J. KUHNAU, LESTER SMITH (zit. bei KUHNAU 1952, S. 399).

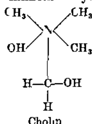
Auch bei der Nucleinsäuresynthese wirkt B_{12} mit. Hier ist es vertretbar durch Thymidin, das ein Thymindesoxyribosid, ein Bestandteil der Desoxyribonucleinsäuren im Zellkern ist. Beim Thymin selbst ist die Folsäure entscheidend beteiligt, aber die Bindung des Thymins an Desoxyribose wird wahrscheinlich durch B_{12} besorgt.

Die bekannteste klinische Wirkung des B_1-Stoffes betrifft die Anregung der Knochenmarktätigkeit (Steigerung der Erythropoese und Hemmung der Bildung unreifer Zellen). Diese geht anscheinend indirekt auf dem Wege über verstärkte Folsäurewirkung. Diese genügt aber allein nicht, da die funicularen Myelosen und Polyneuropathien der perniziösen Anämie nicht durch Folsäure allein verhindert oder beseitigt werden können. Wie der B_{12}-Effekt in dieser Richtung zustande kommt, ist noch unbekannt. Mit der Wirksamkeit des Vitamins B_1 ist die Ätiologie der A. p. noch keineswegs völlig aufgeklärt, da wahrscheinlich der Ausfall des Vitamins B_1 nur einen, wenn auch besonders wichtigen pathogenetischen Faktor darstellt (W. STICH).

Schließlich sei noch erwähnt, daß Mangelerscheinungen infolge Fehlens von Cholin und Methionin wie z. B. Nierenhämorrhagien bei Tieren durch Vitamin B_1 sehr erheblich gebessert werden können.

d) Cholin

Die wasserlösliche, farblose, als Hydrochlorid gut kristallisierende Base Cholin ist ein Trimethyl-hydroxyäthyl-Ammoniumhydroxyd mit der Strukturformel



Cholin

Im Lecithin gebunden kommt es im Organismus in größeren Mengen vor. Die angelsächsische Literatur und GYÖRGY zählen es zu den Vitaminen, da BEST u. Mitarb. nachwiesen, daß eine cholin- bzw. lecithinarme Ernährung bei Ratten und anderen Säugetieren zur Leberverfettung und eventuell Lebercirrhose führt. Cholin verhindert also bei diesen Tieren eine zu starke Ablagerung von Neutralfetten in der Leber und ermöglicht die Phosphatidbildung und damit den Abtransport der Fette bei diesem Organ: lipotrope Wirkung. Cholinmangel führt auch zu anderen avitaminotischen Schäden wie hämorrhagischen Nierennekrosen, Störungen der Laktation und des Wachstums, Thymusaplasie, Milztumor und Herabsetzung der Eibildung und Knochenveränderungen (Perosis) beim Huhn. Die Beseitigung dieser Schäden durch Cholin ist aber nichts Spezifisches für diesen Stoff, sondern kann auch durch andere Stoffe mit Methylgruppen wie Methionin, Coffein, Trigonellin, Betain und Kreatin erzielt werden. Entscheidend ist mithin nicht die spezifische Struktur des Cholins, sondern sein hoher Gehalt an leicht abspaltbaren Methylgruppen (GRIFFITH, DU VIGNEAUD), also seine Methyldonatoreigenschaft. Diese für die wichtigen Methylierungsprozesse im Körper erforder-

lichen Methylgruppen kann der Organismus offenbar nicht in genügender Menge selbst herstellen, sondern muß sie der Nahrung entnehmen. Cholin kann seine Methylgruppen anscheinend erst dann abgeben, wenn seine OH-Gruppe zu Aldehyd oxydiert wird. Dazu dient die Cholinoxydase, welche damit die Methyldonation regelt (J. W. Dubnoff). Cholin als solches ist zur Bildung von Acetylcholin und Oxytocin, dem muskelwirksamen, wehenerregenden Stoff der Hypophyse, erforderlich. Da Cholin in größeren Mengen im Körper vorhanden ist und bei den in der Leber gebildeten Phosphatiden, in die es unter Wirkung der Phosphatasen eingebaut wird (Chaikow), rein physikochemische Aufgaben hat, vertraten Stepp, Kühnau u. Schroeder in der 6. Auflage ihres Vitaminwerkes (Z) die Ansicht, daß man hier von reinem Vitamin gemäß der üblichen Definition nicht sprechen kann.

Das Blut des gesunden Organismus enthält 4—8 mg % freies Cholin, der Harn beim Menschen höchstens 10 mg am Tage.

Der Cholinbedarf beim Hunde beträgt 10—100 mg/kg, bei der Ratte 120 bis 200 mg/kg, beim Huhn 0,15—0,30 % des Futters. Auf den Menschen umgerechnet würden das 1—3,0 g/Tag sein, eine Menge, die in der normalen Nahrungszufuhr mit 1,5—4,0 g freiem und gebundenem Cholin eben gedeckt ist.

Eine *Cholinavitaminose* kommt beim Menschen nur bei Neugeborenen und Brustkindern vor in Form schwerer Leberverfettung. Bei Tieren kommt es außer zu schwerer Leberverfettung und eventueller Cirrhose zu Wachstumshemmungen, neurovegetativen, endokrinen Störungen sowie einer hämorrhagischen Glomerulonephritis mit vorzeitiger Sklerosierung.

Eine Cholintherapie spielt heute eine große Rolle, besonders bei Leberkrankungen, aber auch bei Tumoren, Diabetes und Alterserscheinungen, und es stehen dafür zahlreiche Präparate, so von E. Merck (Cholinchlorid in Lösung und Ampullen), Cholincitrat, Benkiser (Tabl. zu 0,5 g Cholin citricum), von Hoechst (0,5 Cholinchlorid in Kapseln) und andere zur Verfügung.

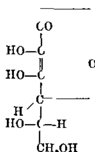
Die *täglichen therapeutisch verwandten Mengen* betragen 6—10 g. Toxische Erscheinungen treten dabei nicht auf, während bei Hunden und Hühnern große Dosen Anämie und Wachstumsstörungen herbeiführen. Als toxische Dosis bei Ratten, die ähnlich resistent sind wie die Menschen, werden oral 6—7 g/kg angegeben, eine Menge, die wohl ähnlich für den Menschen gelten dürfte (vgl. Lang-Ranke (Z) S. 233).

e) Das Vitamin C

Die typische C-Avitaminose ist der Skorbut (Scharbock, Scurvy). Er forderte früher schon zu Zeiten der Wikinger und auch später bei monatelangen Seefahrten viele Todesopfer (Historisches bei Stepp u. Mitarb. sowie Fahndrich). So verlor Vasco de Gama bei einer seiner großen Entdeckungsfahrten zwei Drittel seiner Matrosen an dieser Krankheit.

Cartier empfahl schon 1534 Kiefernnadeln als Gegenmittel. Ferner wurden Scharbockkraut, Meerrettich, Citrone, Apfelsine und Hagebutte mit Erfolg verwendet. Die wissenschaftlich-ätiologische Skorbutforschung datiert aber erst seit der Entdeckung von Holst u. Frölich (1912), daß sich durch Entzug von Grünfutter beim Meerschweinchen experimentell ein Skorbut erzeugen läßt. Den nächsten entscheidenden Schritt machte A. Szent-Györgyi (1927/28) durch die Entdeckung und Reindarstellung der wirksamen Substanz durch Extraktion von Nebennieren sowie Orangen und Kohl. Er fand eine stark reduzierende Säure $C_6H_8O_6$, die er zunächst Hexuronsäure, später Ascorbinsäure nannte. Bald hinterher wurde die Konstitution durch F. Micheel, N. Kraftworth, I. Karrer u. Mitarb. (Lit. bei Lang-Ranke (Z)) aufgeklärt, und Reichstein (1934) gelang dann

auch die Synthese der mit dem natürlichen Vitamin C identischen rechtsdrehenden l Ascorbinsäure Es handelt sich um ein enolisiertes Lacton der 2 Keto l Gulonsäure mit der kohlenhydratähnlichen Formel



l Ascorbinsäure

Die Substanz ist ein feines weißes Kristallpulver von saurem Charakter und leichter Wasserlöslichkeit mit Schmelzpunkt bei 192 und spezifischer Rechtsdrehung in Wasser von + 23 Ihre wichtigste chemische Eigenschaft ist die sehr starke Reduktionswirkung Schon an der Luft und bei Sonnenbestrahlung entsteht durch Oxydation reversibel die noch wirksame Dehydro l Ascorbinsäure die 2 H Atome weniger enthält Als Katalysatoren fungieren bei der Oxydation vor allem Schwermetallsalze und Pflanzenoxydasen Oxydationshemmend wirken Blausäure und das überall im Körper vorhandene Glutathion Bei der irreversiblen Oxydation entstehen Oxalsäure und Threonsäure Die rechtsdrehende (d)Form entfaltet nur geringe antiskorbutische Wirkung Das gleiche gilt für andere Formen der Ascorbinsäure Entscheidend ist offenbar die Konfiguration des 4 C Atoms

Der *Nachweis* wird am besten biologisch am Meerschweinchen durchgeführt Eine Meerschweincheneinheit ist die kleinste Vitamin C Schutzdosis die den Gewichtssturz der vitaminfrei ernährten Tiere verhindert Die internationale Einheit entspricht der Wirkung von 0 05 mg reiner l Ascorbinsäure — $^1/_{10}$ Meerschweincheneinheit

Die *quantitative Bestimmung* geschieht zweckmäßig colorimetrisch nach TILLMANS (Titration mit dem blauen Farbstoff 2 6 Dichlorphenol Indophenol der infolge Reduktion durch Ascorbinsäure sich entfärbt)

Hauptvitaminträger sind Citronen (1 5 cm³ Saft enthält etwa 0 5 mg Vitamin C) Apfelsinen Hagebutten Paprika Sanddornbeere schwarze Johannisbeeren grüne Walnüsse und frische Tannen und Kiefernnadeln Von tierischen Organen sind Nebenniere Hypophyse Hoden und Corpus luteum am vitamin C reichsten Kochen des reinen Vitamins wirkt zerstörend In pflanzlichen und tierischen Geweben wirken gewisse Stabilisierungsfaktoren schützend Sehr ungünstig ist das Kochen in Kupfer Eisen oder Zinngefäßen Der Hauptverlust geschieht durch Übergang von Vitamin C ins Kochwasser (25—60%) In Marmeladen sind noch 30—40% vorhanden

Wegen seiner ausgezeichneten Wasserlöslichkeit wird Vitamin C meist quantitativ resorbiert Der Gehalt im Blut schwankt erheblich in Abhängigkeit von der Größe der Zufuhr Als Durchschnittswerte geben STEPP u Mitarb (Z) für den gesunden Erwachsenen 5 5—8 mg % an von anderen Autoren werden höhere Werte (12—15 mg %) genannt Für das Plasma liegen die Werte viel tiefer 0 2—1 0 mg % [vgl Tabelle bei LANG RANKE (Z) S 240] Der Gehalt kann auch für Monate auf 0 absinken ohne oder ehe es zu Skorbuterscheinungen kommt so daß die Menge im Blut keine zuverlässigen diagnostischen Schlüsse erlaubt Ein

bes erer Index soll die Konzentration in den Blutplattchen sein (CRANDON und LUND) [zit bei SPIES (Z) S 465] Eine Anreicherung findet vor allem in der Nebenniere statt (100—200 mg %) Die Gesamtspeicherung beim Menschen kann bis 4 g betragen Im Durchschnitt ist der Vitamingehalt 1 5 g so daß KÜHNAU [(Z) S 409] rat bei der Ascorbinsaure nicht von einem Vitamin sondern einem essentiellen Kohlenhydrat zu sprechen In Harn wird Ascorbinsaure in wechselnder Menge ausgeschieden im Durchschnitt etwa 20—40 mg/Tag im normalen Kot etwa 5 mg

Über die *Hohe des Vitaminbedarfs* beim Menschen gehen die Meinungen noch zum Teil auseinander Wahrend ihn STEPP u Mitarb (Z) mit 50 mg/Tag ansetzen gibt SPIES (Z) fur Amerika 25—50 mg an RIETSCHEL und WACHOLDER rechnen als Minimalbedarf 10—20 mg Stellt man den Sicherheitsfaktor in Rechnung so durften wohl im allgemeinen 30—40 mg fur den gesunden Erwachsenen und 5—10 mg fur den Saugling und 30—50 mg fur Kinder voll ausreichend sein Sehr viel hoher (70—75 mg) liegen die Forderungen (1941) des *Committee of Food and Nutrition der amerikanischen National Research Councils* fur leicht arbeitende Erwachsene Erhohter Bedarf liegt schon beim Gesunden bei starker korperlicher Arbeit und schwerer seelischer Belastung bei Frauen in Schwangerschaft und bei Lactation vor Erst recht gilt dies fur Krankheiten besonders infektioser Art

Sehr interessant ist die Feststellung von GUTZEIT daß bei russischen Kriegsgefangenen ausgesprochener Skorbut schon mit taglich 10 mg Vitamin C zum Verschwinden gebracht werden konnte Hinsichtlich weiterer Bestimmungsversuche beim Menschen sei auf das Kap C Avitaminose verwiesen Diese niedrigen Zahlen sprechen sehr fur eine starke Anpassung sei es durch Sparwirkung oder noch unbekannte Kompensationsvorgange Doch ist nicht auszuschließen [vgl auch BICKNELL u PRESKOTT (Z)] daß der menschliche Organismus in der Not wie alle anderen Saugetiere außer Meerschweinchen Affen und wahrscheinlich auch Rehen doch etwas Vitamin C zu bilden vermag WACHOLDER BAUCKE u a nehmen das an Im gleichen Sinne spricht auch die Tatsache daß bei stillenden Frauen die Milch mehr Vitamin C enthalten kann als der Zufuhr entspricht Fur Anpassung oder Neubildung spricht schließlich auch die Tatsache daß im zweiten Weltkriege weder bei der Zivilbevolkerung noch beim Heere noch in Lagern selbst unter ungunstigsten Ernahrungsverhaltnissen Skorbut aufgetreten ist Selbst fur die Nachkriegshungerzeit ist er nicht beschrieben worden

Die *Wirkungsweise des Vitamins C* im Organismus ist noch weitgehend ungeklart Es ist aber anzunehmen daß es durch sein hohes Reduzierungsvermogen die Rolle eines Acceptors bei Oxydations bzw Dehydrierungsprozessen besonders im Kohlenhydratstoffwechsel als Dehydrase spielt Im Eiweißstoffwechsel soll es nach EULER u a als Aminosaureoxydesamidase wirken Sicher scheint zu sein daß Ascorbinsaure im Stoffwechsel der aromatischen Aminosauren von großer Bedeutung ist P R SEALOCK u H E SILBERSTEIN fanden namlich bei Verfutterung von 0 5 g Tyrosin an skorbutischen Meerschweinchen im Harne große Mengen von p Oxyphenylbrenztraubensaure p Oxyphenylmilchsaure und Homogentisinsaure die auf Ascorbinsaurezufuhr sofort verschwanden Ahnliches ist auch bei Sauglingen beobachtet worden (LEVINE u Mitarb) Ascorbinsaure vermindert auch bei Alkaptonurikern die Homogentisinsaureausscheidung Auch Gewebsschnitte skorbutischer Tiere oxydieren Dioxyphenylalanin viel schlechter als solche gesunder Tiere (R P SEALOCK u T HOLAN) Nach ABRAHAMSON soll im Skorbut auch die Oxydation starker ungesattigter Fettsauren wie Linolensaure fehlen

Dabei liegt wie Untersuchungen an Gewebsschnitten skorbutischer Meerschweinchen ergeben keine verminderte Gewebsatmung vor ebensowenig eine — A R.

Steigerung der Oxydation durch Ascorbinsaurezusatz Auch ließen sich Beziehungen zwischen Ascorbinsauregehalt der Organe und Intensitat von Gewebsoxydation und anaerober Glykolyse nicht nachweisen Eiweißspaltende Fermente wie Papain Arginase Kathepsin Phosphatase Tyrosinase Urease Polynucleotidase u a *werden durch Vitamin C aktiviert* Hemmend ist der Einfluß auf Amylasen In vitro beschleunigt es die Blutgerinnung (KUHNAU) besonders bei Zusatz kleiner Eisenmengen vielleicht durch Aktivierung des Thrombins Von Beziehungen zu anderen Vitaminen sei der Antagonismus zum Vitamin A erwahnt (WENDT u SCHRODER) Wichtig sind die Beziehungen zur Nebenniere Die Bildung der Corticosteroide scheint von C Vitamin Gegenwart abhangig *zu sein Cortison und ACTH* konnen Vitamin C dabei vertreten Vitamin C vermag die Pigmentierung beim M ADDISON herabzusetzen Die Resistenz gegenuber Infektionskrankheiten wird erhoht Toxine inaktiviert und Komplementtiter und Phagocytose gesteigert

Ferner ist Vitamin C ein allgemeiner Schutzstoff fur alle Kollagensubstanzen des Organismus

Die Entstehungsweise der Ascorbinsaure in den Pflanzen ist ebensowenig geklart wie ihr Abbau im Organismus

Toxische Wirkungen im Sinne einer Hypervitaminose rufen im allgemeinen selbst sehr große Dosen nicht hervor doch kommen vereinzelt bei Kindern (RIETSCHEL) und Erwach enen unter diesen Umstanden dyspeptische und nervose Storungen (Unruhe Schlaflosigkeit) vor Ziemlich regelmaßig scheint eine Thrombocytose als Knochenmarksreiz sich einzustellen

Das *klinische Bild des experimentellen Skorbuts beim Meerschweinchen* ist außerordentlich charakteristisch Es ist beherrscht von der hamorrhagischen Diathese mit ihren Blutungen hauptsachlich in Zahnfleisch, Haut und Muskulatur bedingt durch abnorme Capillarbruchigkeit Die Haut ist oft auch im Sinne einer Hyperkeratose verandert (Lichen scorbuticus)

Am Zahnfleisch entwickelt sich im Anschluß an die Blutungen zum Teil durch sekundare Infektion eine Gingivitis die durch Sekundarinfektion der herabgesetzten Resistenz gegen Infektionen bei C Mangel Vorschub leistet und ulcerosen Charakter annehmen kann An den Knochen kommt es zu Epiphysenablosung und Blutungen ins Mark Die Follikel und Eizellen im Ovar werden zerstort und es fehlen die Corpora lutea Auch Blutungen in anderen Schleimhauten als der Mundhohle kommen vereinzelt vor Gesetzte Wunden heilen langsam und schlecht Bei jungen Tieren leidet die Bildung der Intercellularsubstanz und die Dentinbildung an den Zahnen Es fehlt die Anhaufung von Ascorbinsaure im heilenden und wachsenden Gewebe wie in der Norm Hinsichtlich der Sympathologie des menschlichen Skorbuts und anderer C Mangelerscheinungen sei auf das entsprechende Kapitel verwiesen

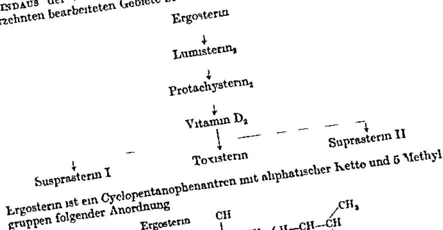
H VON EULER nimmt noch ein 2 Vitamin C an (C oder Vitamin J) da er fand daß vitaminfrei ernahrte Meerschweinchen gegen Pneumokokkenerkrankungen *durch Citronen und Apfelsinensaft* weit besser geschutzt werden als durch reine Ascorbinsaure Dieses hypothetische Vitamin soll sich vor allem in Citronen schwarzen Johannis und Hollunderbeeren nicht aber in der Paprika finden Naheres uber Chemie und Physiologie ist bisher nicht bekannt

f) Vitamin D (Antirachitische Vitamine)

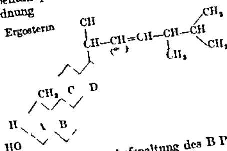
Die typische D Avitaminose die Rachitis ist so charakteristisch daß sie schon seit dem grauen Altertum bekannt ist Schon HIPPOKRATES gab eine Schilderung die allerdings noch andere Knochenerkrankungen mit enthielt Die erste exakte

Beschreibung stammt von GLISSON (1650). Auch die Behandlung mit Lebertran und Butter ist schon lange bekannt. Geschichtliches bei DE PUDDER (1946). 1912 äußerte HOPKINS als erster die Vermutung, daß die Rachitis eine Mangelkrankheit sei. Den experimentellen Beweis für die Richtigkeit erbrachten MCCOLLUM (Z) und MELLANBY. Sie fanden im Lebertran das fettlösliche Vitamin D, das vom Vitamin A sich trennen läßt. Aber es bedurfte noch jahrelanger intensivster Zusammenarbeit von Biologen, Chemikern und Physikern, bis es gelang, das Vitamin D rein darzustellen und zu analysieren (vgl. vor allem HESS, WINDAUS und POHL). [Zusammenfassung über diese Untersuchung bei J. THANNHAUSER (Z).] Es handelt sich bei Vitamin D um ein besonderes Sterin, Ergosterin genannt, das in kleinsten Mengen (zu etwa 1/6000) den gewöhnlichen Cholesterinen der Nahrungsmittel beigemischt ist. Durch Bestrahlung mit Sonnen- oder ultraviolettem Licht entsteht aus diesem Provitamin über und neben unwirksamen Zwischenprodukten das hochaktive Vitamin D_2, Calciferol genannt.

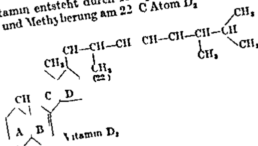
WINDAUS, der wohl die größten Verdienste auf diesem ganzen von ihm seit Jahrzehnten bearbeiteten Gebiete besitzt, gibt dafür folgendes Schema:



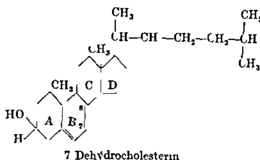
Ergosterin ist ein Cyclopentanophenantren mit aliphatischer Kette und 5 Methylgruppen folgender Anordnung:



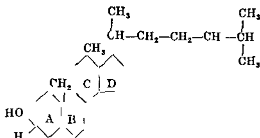
Aus diesem Provitamin entsteht durch Aufspaltung des B-Ringes, Zutritt einer 4. Doppelbindung und Methylierung am 22. C-Atom D_2:



Das *physiologische* D Vitamin ist das Vitamin D_3 das bei Bestrahlung von 7 Dehydrocholesterin durch *Öffnung des B Ringes und Verlust eines H Atoms* entsteht



7 Dehydrocholesterin



Vitamin D_3 Die Umwandlung geschieht in der Haut durch Bestrahlung mit Sonne oder mit ultraviolettem Lichte

An antirachitischer Wirksamkeit sind D_2 und D_3 annahernd gleich wirksam letzteres beim Menschen wohl noch etwas uberlegen

Es gibt auch noch D_4 und D die weitere Bestrahlungsprodukte von Ergosterinabkommlingen sind an antirachiti cher Wirksamkeit stehen sie aber weit zuruck besonders D_5

Das gut und charakteristisch kristallisierende D schmilzt bei 121 und ist gut loslich in Alkohol Ather Chloroform und Neutralfetten

Hauptquellen der *D Vitamine* sind Butter Milch Eigelb Kakao Pilze und vor allem Fischleberole besonders vom Dorsch Der sogenannte Lebertran enthalt 50—100 biol Einheiten pro Gramm Die von der internationalen Vitaminkonferenz aufgestellte *Einheit* entspricht der Menge Vitamin welche die antirachitische Wirksamkeit von 1 mg einer 0 01%igen Standardlosung von bestrahltem Ergosterin in Olivenol besitzt 1 mg enthalt mithin 0 1 Ergosterin oder 0 025 reines kristallinisches D_2 Die klinische Einheit entspricht 100 IE — Der Nachweis geschieht auf etwas komplizierte Weise biologisch bei Ratten die auf eine rachitogene Kost (Mais Weizenschrot Gelatine usw) gesetzt sind oder colorimetrisch spektralanalytisch mit Ammontrichlorid das bei Gegenwart von Vitamin D eine Orangefarbung und eine Absorptionsbande bei 500 μ ergibt Das in der Natur vorkommende Vitamin D ist fast ausschließlich D_3 nur in Lebewesen findet sich D_2 gespeichert in Leber Gehirn Thymu Lunge Nieren und Haut Die D Vitamine werden vom Darm aus normalerweise gut resorbiert allerdings nur in Gegenwart von Neutralfetten und Galle

Vitamin D *hat eine Allgemeinwirkung im Stoffwechsel im Sinne* einer Oxydationssteigerung die sich in einer Steigerung des Grundumsatzes in einer Katalasenzunahme und einer Milchsaureabgabe im Blute außert Viel wichtiger

weil spezifisch sind aber die Wirkungen im Mineralhaushalt Vitamin D ist der große Regulator des für das Knochenwachstum und die Knochenbildung entscheidenden Calcium und Phosphorstoffwechsels

Das normale Kind scheidet 90% des aufgenommenen Calciums im Stuhl und eine kleine Menge im Harne aus Letztere verschwindet bei D Mangel und die Ca Retention nimmt ab In schweren Fallen kommt es zu einer negativen Ca Bilanz Das gleiche gilt fur den Phosphor dessen Ausscheidung im Urin dann allerdings zunimmt Entsprechend verhalten sich die Konzentrationen im Blut Eine Ca reiche und P arme rachitogene Diat für die E S McCollum u Mitarb u a sehr zweckmaßige Zusammensetzungen gegeben haben fuhrt zu niedrigem Gehalt an anorganischem Phosphor im Blut und umgekehrt D Zufuhr stellt dann die normalen Verhaltnisse wieder her

Eine große Rolle spielt bei diesen Vorgangen das Enzym Phosphatase Wenn die Wirkungsweise im einzelnen auch noch nicht ganz aufgeklart ist so scheint doch soviel sicher zu sein daß bei allen knocheneinschmelzenden Prozessen und insbesondere auch bei Rachitis der Phosphatasegehalt des Blutserums ansteigt meist schon vor rontgenologischen Veranderungen und vor Absinken der Serum phosphate

Wichtig sind die *Beziehungen zur Nebenschilddruse* Sowohl Vitamin D wie Parathyreoidea steigern den Serumgehalt an Ca und P Ihr Mangel senkt die Werte *die beim Nebenschilddrusenhormon sich vor allem im Calciummangel* und dem typischen Krankheitsbilde der Tetanie zu erkennen gibt Wahrend aber Vitamin D_2 die Calciumbilanz bessert vor allem durch Steigerung der Darm resorption und Verhinderung der Wiederausscheidung durch den Darm und so als Hypercalcifikationsfaktor wirkt ist bei zu großer Zufuhr von Parathyreoidin die Erhohung des Kalkspiegels auf eine Entkalkung der Knochen zuruckzufuhren Das Nebenschilddrusenhormon ist also ein Decalcifikator besonders im Knochen system Normalerweise besteht wahrscheinlich ein sehr feines Gleichgewicht in der Wirkung der beiden am Knochen antagonistisch wirkenden Faktoren ohne daß der feinere Mechanismus bisher bekannt ist

Wie wirkt D_2 bei der Knochenbildung? Den genauen chemischen und physiologisch chemischen Vorgang kennen wir im einzelnen noch nicht Sicher ist wohl daß es den organischen Phosphor im Gewebe mobilisiert in die anorganische Form umwandelt und so der Verbindung mit Calcium zur Knochenbildung den Weg ebnet Auch in den Phosphorstoffwechsel des Muskels greift D offenbar ein obwohl auch hier der Vorgang im einzelnen noch unbekannt ist (vgl Bicknell u Prescott (Z) S 618)

Wie wirkt sich ein Vitamin D Mangel im Tierexperiment aus? Phosphor und Kalkresorption im Darm sind deutlich herabgesetzt infolgedessen sind auch die Konzentrationen dieser Stoffe in Blut Lymphe und Geweben abnorm niedrig Bemerkenswerterweise kommt es bei den Ratten bei D Mangel nicht unter allen Umstanden zur Entstehung einer Rachitis sondern nur bei einem falschen Mengen verhaltnis von Calcium und Phosphor d h einem zu großen Ca Überschuß in der Nahrung Normalerweise soll Ca 1 = 1 sein Das nicht zur Verwendung kommende Ca reißt den Phosphor der hauptsachlich im Knochen steckt an sich und wird als Calciumphosphat ausgeschieden

Eigentumlicherweise ist bei der D Avitaminose der Sitz der Stoffwechsel storung nicht der Knochen selbst da in gesundes Menschenserum eingelegter rachitischer Knochen normal verkalkt D befordert die Resorption von Ca und Phosphor wie Isotopenversuche zeigten Es wird daher meist angenommen daß die vermehrte Aufnahme von Kalk zu einer Erhohung des Blutkalkspiegels und damit zu einer Herabsetzung der Aktivitat der Nebenschilddrusen fuhrt was

wiederum zu einer Herabsetzung der Phosphatausscheidung durch die Nieren Anlaß gibt [LANG RANKE (Z) S 245] Durch dieses Gleichgewicht zwischen Vitamin D und Nebenschilddrusen wurden dem kindlichen Knochen die zur Verkalkung notwendigen Mineralien zugefuhrt

Vorlaufig ist das nur eine Hypothese neben anderen die ich hier nicht aufzahlen kann aber einer Hypothese die sehr viel fur sich hat und wohl auch die meisten Anhanger besitzt

Vitamin D wird im Tierkorper rasch oxydiert und inaktiviert ohne daß man bis her die Umsetzungsprodukte kennt Bei Ratten und Kuken sind 24 Std nach Injektion einer großen Dosis hochstens noch 30% der aktiven Substanz in den Organen nachweisbar

Das menschliche Blut enthalt durchschnittlich 60—160 IE/100 cm^3 Diese Menge laßt sich durch reichliche Zufuhr bis auf 10000 IE und mehr steigern Die Speicherungsfahigkeit ist dabei enorm

Werden die beiden Mineralien Ca und P im richtigen Verhaltnis zueinander reichlich gegeben so laßt sich bei bestimmten Tierarten nicht nur bei D Mangel *eine Rachitis verhindern sondern sogar eine bereits bestehende ohne D_2 zur* Ausheilung bringen

Beim Menschen tritt Rachitis auch bei einer an Ca und P gut ausbalancierten Kost auf wenn Vitamin D_3 fehlt Erstaunlicherweise konnen Mensch und Saugetier die Vorstufe des Vitamins das 7 Dehydrocholesterin bilden so daß nur noch die Aktivierung in der Haut durch die Sonne fehlt Von diesem Standpunkte aus ware die Rachitis nur in bedingtem Sinne eine Avitaminose Dafur spricht auch die Tatsache daß Citronensaure das D Vitamin vollwertig ersetzen kann [Lit bei J KUHNAU (Z) S 410 1952]

Zur Erzeugung der experimentellen Rattenrachitis ist ein starker Calcium uberschuß wie ihn die rachitogene Kost von McCOLLUM mit 3% Calciumcarbonat enthalt erforderlich

Die *rachitische Mineralstoffwechselstorung* fuhrt zu einer rontgenologisch gut nachweisbaren *Hemmung der Verkalkung* zwischen Dia und Epiphyse Das un verkalkte Knochen Knorpel Gewebe Osteoid genannt fangt an in den Lucken der Epidiaphysengrenze zu wuchern Die Folgen davon sind Erweichungen des Knochensystems mit den charakteristischen Knochenverbiegungen Auftreibungen an der Knorpelknochengrenze Zahndefekten usw Die *Genese der menschlichen Rachitis* ist wesentlich komplizierter (vgl ROMINGER) wenn auch die Symptoma tologie sehr ahnlich ist Hinsichtlich der Darstellung dieser wichtigen Krankheit sei auf das Rachitiskapitel verwiesen

Der *Bedarf des Menschen an Vitamin D* am besten in Form des Vigantols ist je nach Alter Korperzustand und Beanspruchung verschieden Sauglinge und Kinder brauchen taglich 400—800 IE oder 0 02 mg = 2 Tr Vigantol taglich Schwangere das Doppelte Als Optimum werden 0 05 mg = 5 Tr heute ziemlich allgemein an genommen Das *National Research Council* empfiehlt in seiner Revision von 1948 fur gravide und stillende Frauen sowie fur Kinder bis zu 20 Jahren gleichmaßig 400 IE Beim gesunden Erwachsenen unter normalen Lebensverhaltnissen liegt kaum ein zu satzlicher Bedarf vor Die normale Nahrung enthalt immer genugende D Mengen

Vitamin D ist das einzige Vitamin das in großeren Mengen *toxisch* wirkt Große Mengen fuhren bei Tier und Mensch zu einer ausgesprochenen *Hypervitaminose* Es kommt dabei zu einer Entkalkung des Knochens und zu einer Überschwemmung des Organismus mit Ca P und Phosphatase die teils zu großen Kalkausscheidungen mit Nierenschadigungen teils zu einer allgemeinen Calcinose der Organe fuhrt Auch der Fettstoffwechsel ist gestort (Hypercholesterinanamie mit Lipoid einlagerungen in Leber Inkretdrusen und Arterien) Die Tiere nehmen stark an

Gewicht ab bekommen struppiges Fell und Magendarmstorungen Samtliche Organveranderungen mit Ausnahme von denen an den Inkretdrusen sind ruckbildungsfahig Beim Menschen der langere Zeit großere Vigantoldosen nimmt stellen sich oft allgemeine Mattigkeit Appetitlosigkeit Paraesthesien und Muskelschmerzen ein

Glucklicherweise liegen therapeutische und toxische Dosen weit auseinander Die toxische Menge betragt beim Tiere fur kristallines D_2 Vitamin das 1000fache der therapeutisch notwendigen Dosis Bei Kindern wurden als Grenzdosis Mengen vom 200fachen der Normaldosis taglich wochenlang ohne Schaden gegeben Die toxische Dosis wird hier mit 20000 IE/kg also einer ungeheuren Menge angegeben So ist es verstandlich daß Hypervitaminosen beim Menschen nur außerst selten beobachtet sind und als leicht vermeidbare Kunstfehler angesehen werden mussen B_2 Komplex und Vitamin verzogern oder mildern den Eintritt toxischer Symptome

g) Vitamin E (Antisterilitatsvitamin, Tokopherol)

1922 beschrieben EVANS u BISHOP einen aus dem Öl von Pflanzensamen gewonnenen fettloslichen Diatfaktor dessen Vorhandensein fur den normalen Ablauf der Schwangerschaft bei Tieren besonders Mausen Ratten und Huhn erforderlich ist EVANS gab ihm den Namen Faktor X SURE (1924) die heute allgemein gultige Bezeichnung Vitamin E Die anfangs noch bestrittene Richtigkeit von EVANS befunden fur viele Tierarten wird heute allgemein zugegeben Die Bedeutung von Vitamin E fur den Menschen ist noch immer umstritten wenn auch die Stimmen die diese Frage positiv beantworten immer mehr zunehmen Ein zwingender Beweis dafur daß es beim Menschen eine E Mangel Krankheit gibt ist bis heute allerdings noch nicht erbracht [SPIES (/) 1947] Das Vitamin E steht heute im Zentrum der Vitaminforschung Es gibt bereits internationale Vitamin E Kongresse (1951—1955 und uber 1600 neue Arbeiten)

Der wirksame Stoff ist ein zahes blaßgelbes Öl mit der Jodzahl 220 und dem spez Gewicht 0 953 (15° C) in den ublichen Fettlosungsmitteln und Fetten selbst sehr gut loslich in Wasser unloslich (Zusammenfassung bei L J SMITH sowie BOMSKOW u KAULLA) Es hat die Bruttoformel $C_{29}H_{50}O$ Die Reindarstellung gelang 1936 H M EVANS u EMERSON Die Konstitution wurde durch muhevolle ziemlich gleichzeitige Arbeiten von FERNHOLZ JOHN u KARRER aufgeklart Es handelt sich um ein Chromanderivat von EVANS Tokopherol genannt (von tokos = Geburt) folgender Struktur

```
        CH  H
             |
             C
                CH
                    CH3
HO—
                C
H3C                CH     CH2   CH    CH  CH   CH  CH2—CH—CH2—CH  —CH2—CH—CH3
                                      |             |                  |
                                      CH            CH3                CH3
          CH  O
```

α Tokopherol

Beim β Tokopherol fehlt die CH Gruppe am 1 Benzolring Die Synthese gelang KARRER u a 1938 auf verschiedenen Wegen In den gleichen Ausgangsolen kommen neben dem α Tokopherol noch das um eine Methylgruppe armere β und das mit diesem isomere γ Tokopherol vor Bei der Spaltung der Tokopherole ent

stehen Hydrochinon und Phytinketten Derivate der letzteren bilden auch Bestand teile der Vitamine A und K des Chlorophylls Derivate des Vitamins E haben ahnliche Wirkung Unter 130 bis jetzt hergestellten Chromanderivaten und toxo pherolahnlichen Substanzen haben nicht weniger als 40 Vitamin E Wirkung so daß im Gegensatz zu fast allen anderen Vitaminen von einer streng spezifischen Struktur nicht gesprochen werden kann

Zum Nachweis des Vitamins E dient in erster Linie der Rattentest Die Fertilisationsdosis ist die Mindestmenge deren Verfutterung bei virginellen jungen Ratten die 3—4 Monate vitamin E frei ernahrt wurden die Geburt normaler Jungen ermoglicht Eine solche *Ratteneinheit* entspricht 2—3 mg α Tokopherol oder 5 mg β und γ Tokopherol Als internationale Einheit wurde auf der Londoner Vitaminkonferenz 1941 die Menge von 1 mg synthetischem d l α Tokopherolacetat festgesetzt Sie entspricht der Fertilisationsdosis

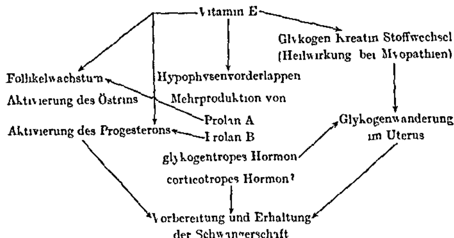
Auch *chemische Methoden* sind ausgearbeitet von denen die besonders empfind liche Fluorescenzprobe (gelbgrune Fluorescenz des Phenacinderivats des Toko pherols) von KOFLER genannt sei

Hauptvitaminquellen sind die Preßole von Weizen und Mais ferner Vollmehle von Weizen Roggen und Hafer Relativ E reich sind ferner von pflanzlichen Nahrungsmitteln Sojabohne Grunkohl Petersilie und Salate Von animalischen Stoffen stehen Hypophyse Nebennieren Nieren und Fleisch an der Spitze In weitem Abstande folgen Butter Milch Ei und Blut aber nur mit maximal 5 mg %
Der *Vitamin E* Bedarf von Ratten und Kaninchen betragt etwa 1 0 mg/kg beim Menschen kann er nur auf dem Umwege uber den Tierbedarf annahernd berechnet werden Er wird auf 20—30 mg beim gesunden Erwachsenen geschatzt Diese Zahl erhoht sich wahrscheinlich auf etwa das Doppelte bei Graviditat Lactation und schwerer Korperarbeit angeblich auch bei starker Fettzufuhr Die gewohnliche Nahrung enthalt etwa 15 mg Vitamin E

Die *Resorption im Darm* die Gegenwart von Gallensaure erfordert ist ziemlich schlecht bei Vitamin E in pflanzlichen Nahrungsmitteln sogar nur 10—20%

Die *Speicherung* des resorbierten Tokopherols findet vor allem in Placenta Hypophysenvorderlappen (150—300 mg %) und Muskulatur statt die wohl als quantitativ wichtigstes Depotorgan zu betrachten ist Das Blut enthalt im Durch schnitt 0 95—1 20 mg % in der Schwangerschaft 1 8 mg % Der *Harn* ist frei von Vitamin E oder enthalt bei sehr großen Zufuhren nur Spuren da das nicht be notigte Vitamin anscheinend im Organismus in noch unbekannter Weise abgebaut wird

Die *biologischen Wirkungen* vollziehen sich anscheinend auf dem Wege des Reizes des Hypophysenvorderlappens was daraus hervorgeht daß entsprechende Ex trakte dieses Inkretdrusenteils zahlreiche E Mangel Symptome beseitigen konnen und andererseits α Tokopherol bei infantilen Tieren sexuelle Fruhreife erzeugt (STAHLER) Die Wirkungen im einzelnen werden durch das nebenstehende Schema von STEPP KUHNAU und SCHRODER (Z) sehr gut zur Darstellung gebracht obwohl es heute noch nicht sicher ist ob die Angaben der ersten Seite des Schemas alle zutreffen So hat G GAEHTGENS neuerdings die Frage aufgeworfen ob das Vitamin E wirklich ein spezifisches Fruchtbarkeitsvitamin ist Im Gegensatz zu WINKLER und ATHANASIU kam er zu der Überzeugung ob Vitamin E nicht das Follikel hormon aktiviert und weder die Produktion des freien oder gebundenen Follikel hormons noch die Ausscheidung von Pregnandiol steigert Die Produktion von Gelbkorperhormon soll nicht beeinflußt werden Auch soll die Auswirkung des gonadotropen Hypophysen oder des choriogenen Hormons nicht verandert werden



Eine Entscheidung in diesen wichtigen noch strittigen Punkten kann nur durch weitere Untersuchungen erbracht werden. Auf die großen Kontroversen hierüber und über verwandte Fragen kann hier nicht eingegangen werden (vgl. darüber die Verhandlungen der 3 europäischen Vitamin E Kongresse). Zum allergrößten Teil betreffen sie Tierversuche.

Die rechte Seite zeigt, daß die Wirkungen sich nicht nur auf die Genitalsphäre beziehen, sondern auch auf den gesamten Kohlenhydratstoffwechsel, besonders im Muskel, der ja die Hauptmenge des Vitamins enthält. Auch die Gesamtverbrennungen werden hier beeinflußt, indem der O_2-Verbrauch isolierter Muskeln von E-Mangel-Tieren erhöht ist und durch Vitaminzusatz wieder normalisiert wird. Bei E-Mangel-Tieren ist die Kreatinurie herabgesetzt und verschiedene Fermentsysteme werden gehemmt (Zusammenfassung bei S. MARKEES).

Neuere Untersuchungen von OLCOTT, MATILL u. Mitarb. [Lit. und Näheres bei bei J. KÜHNAU (Z. I.) S. 412ff.] sprechen dafür, daß das Vitamin E antioxygene Wirkungen besonders im Lipoid- und Fettstoffwechsel entfaltet. So soll es die oxydative Zerstörung von ungesättigten Fettsäuren und Carotinoiden verhindern und dadurch Vitamin A sparend wirken. In das gleiche Gebiet gehört auch die Normalisierung des bei Vitamin E-Mangel gesteigerten O_2-Verbrauchs der Muskulatur.

Auch bei oxydativen Phosphorylierungsvorgängen, besonders im KH-Stoffwechsel des Muskels, spielt es eine große, z. T. recht komplizierte Rolle, auf die hier nicht näher eingegangen werden kann [vgl. dazu J. KÜHNAU (Z. I.) S. 413ff. 1952].

Schließlich seien noch die Einwirkungen auf den Lipoidstoffwechsel kurz erwähnt. E-Mangel führt zur Vermehrung des Cholesterins im Muskel auf Kosten des Gehalts im Gehirn. Tokopherol beseitigt diese Störungen und verhindert atheromatöse Prozesse bei Tieren, die sehr lipoidreich ernährt wurden.

Auch beim Menschen lassen sich Einwirkungen feststellen, zwar nicht bei Mangelzuständen, die es hier nicht gibt, wohl aber bei Zufuhr größerer Mengen von α-Tokopherol. So sahen BERMANN u. HEINSEN mäßige, wenn auch sichere Senkungen des Grundumsatzes bei längerer Zufuhr von Ephynal, und zwar als Spätwirkung. In etwa der Hälfte der Fälle kam es auch zu einer Senkung der spezifisch-dynamischen Wirkung nach Fleischzufuhr, Erscheinungen, die merkwürdigerweise sonst als Ausdruck einer hypophysären Insuffizienz auftreten. Parenterale Darreichung von Vitamin E, allerdings in geringerer Menge, zeigte diese Einwirkungen

nicht Nach KUHN u SCHWARZ hat Vitamin E auch eine Schutzwirkung fur die Leber indem es bei Ratten bei denen durch Eiweißfutterung (Casein Hefe sowie Lebertran und Vitamin A) schwere Leberschaden gesetzt waren diese beseitigt oder verhindert

Von E Mangel betroffen sind alle vom Mesoderm abgeleiteten Gewebe (S MARKEES) Er außert sich im Kohlenhydratstoffwechsel des Muskels außer dem vermehrten O Verbrauch in vermehrter Brenztraubensaurebildung einer Glykogenverarmung gesteigertem Zerfall der Kreatinphosphorsaure die zur Kreatinurie sowie Verschlechterung der Wirkung essentieller Fettsauren und der Ablagerung von Korperfett schließlich auch zur Verschlechterung der Vitamin A Speicherung fuhrt Da der Hypophysenvorderlappen auch ein thyreotropes Hormon enthalt so ist es verstandlich daß der E Mangel eine verminderte Tatigkeit der Schilddruse eventuell mit Hypoplasie bei großen Dosen sogar mit Struma und Kretinismus zur Folge haben kann

Die *klinischen Ausfallserscheinungen* bei E Mangel Tieren außern sich naturgemaß in den 2 Spharen in die das Vitamin normalerweise eingreift Sexualvorgange und Muskelfunktion Sie sind bei den einzelnen Tierarten (Ratte Maus Meerschweinchen Kaninchen Hund und Huhn) etwas verschieden am starksten und am besten studiert bei der Ratte Beim Weibchen verlauft die 1 Schwangerschaft meist noch normal aber die Aufzucht der Jungen leidet sie werden z T aufgefressen bei der 2 kommt es etwa in der Mitte der Schwangerschaft zum Abort bei der 3 zur Resorption der Foten Die Konzeptionsfahigkeit bleibt stets erhalten Tokopherol hilft nur in den ersten Tagen dann kommt es zu irreversiblen Veranderungen

Beim mannlichen Tiere setzen schwerste Veranderungen in Hoden (Atrophie von Spermatogonien und Spermatocysten mit Degeneration der Spermien) Nebenhoden und Prostata mit Potenzverlust ein

Sehr bemerkenswert sind die *neuromuskularen Ausfallserscheinungen* in Gestalt von Degenerationen fast des gesamten Strangsystems des Ruckenmarks und der austretenden Wurzeln Die Folge sind hochgradige Schwache Ataxie Lahmungen verschiedenster Art und Sensibilitatsstorungen beonders an der unteren Extremitat die oft auch bei den Jungen nachweisbar sind Alle diese dystrophischen Erscheinungen die ubrigens nicht immer gefunden werden sind durch Zufuhr von Vitamin E meist reparabel wenn auch nicht bei allen Tieren Ein guter Indicator fur die Schwere der Muskelschadigungen ist die Starke der Kreatinurie

Es ist verstandlich daß diese typischen Ausfallserscheinungen bei Tieren Veranlassung gaben nicht nur bei Sexualstorungen und neuromuskularen Erkrankungen von Tieren verschiedenster Art (Huhn Pferd Kuh Schwein usw) Vitamin E zu verwenden sondern auch beim Menschen

In der Sexualsphare ist das *Hauptindikationsgebiet* der habituelle Abort der an und fur sich sicher keine E Hypovitaminose ist da er von der Ernahrung weitgehend unabhangig ist

Die Erfahrungen der verschiedensten Autoren [Lit bei STEPP u Mitarb (Z)] sind ganz uberwiegend sehr gunstig besonders in der Kombination von Tokopherol und Progesteron Die Sterilitat von Mannern und Frauen laßt sich leider durch das Antisterilitatsvitamin nicht uberzeugend beeinflussen Widersprechend sind die Angaben bei weiblichen Cyclusstorungen Klimakterium (PERLOFF McLAREN KAVINOKY u a) und Schwangerschaftsbeschwerden Storungen der Milchsekretion und Vaginalpruritus Die Verwendung als Leberschutz und Heilungstherapie auf Grund der erwahnten Tierversuche von KUHN u SCHWARZ steckt noch in ihren Anfangen

Auf neuromuskularem Gebiete hat man α Tokopherol ungefähr bei allen Muskel und Nervenkrankheiten versucht Besonders erwahnt seien amyotrophische Lateralsklerose postdiphtherische Neuritis Muskeldystrophie Muskelatrophie Myotonie ja selbst Muskelrheumatismus Die Angaben uber die Erfolge sind sehr widersprechend und weitgehend von der Kritik der Beobachter abhangig Ich selbst habe ebensowenig wie SPIES (Z) der uber die amerikanischen Erfahrungen berichtet etwas Überzeugendes bisher gesehen aber irgend etwas Abschließendes laßt sich heute noch nicht sagen

Das gleiche gilt hinsichtlich Zahn Augen und Ohrenerkrankungen SHUTE u Mitarb berichteten kurzlich auch uber gunstige Erfolge bei Kreislauferkrankungen (Thrombosen Ulcera cruris Gangran BUERGERsche Krankheit Claudicatio inter mittens) Vitamin E ist weitgehend aber nicht vollig *ungiftig* Im Gegensatz zu Tieren konnen sehr große Mengen (das Zehnfache der therapeutischen Dosis) bei der Frau Storungen der Ovarialfunktion und der Menses infolge Einschrankung der Hormonproduktion hervorrufen beim Manne Oligospermie und Azoo spermie

Vitamin E Praparate sind Ephynal (Hoffmann La Roche) Evion (E Merck) beide enthalten 10 mg bzw 50 mg Tokopherolacetat in Tabletten oder 30 mg in oliger Losung in Ampullen

Nach SCHWARZ ist Vitamin E hinsichtlich der Leberwirkung 5mal so stark oral wie parenteral Schließlich sei noch erwahnt daß indische Untersucher (SANYAL) neuerdings (1952) glauben im Öl aus der Hulsenfrucht Matar (Pisum sativum) ein Antivitamin E gefunden zu haben

h) Vitamin K (antihämorrhagisches Vitamin, Koagulationsvitamin)

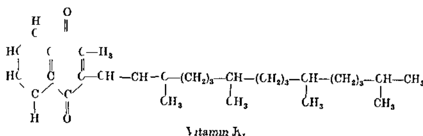
Ärzten und vor allem Chirurgen ist schon lange die traurige Erfahrung bekannt daß manche Kranke mit Gelbsucht und anderen Leberschadigungen vor allem bei Gallestauungen schwere nicht beeinflußbare Blutungen in Haut und Schleim hauten die schließlich zum Tode fuhren bekommen

Es ist das große Verdienst des danischen Forschers H DAM (1930) daß es ihm gelang durch eine lipoidfreie Diat bei frisch ausgebruteten Kuken das gleiche Krankheitsbild wie beim Menschen zu erzeugen und damit den Beweis zu erbringen daß hier eine Mangelkrankheit vorliegt Einige Jahre spater fuhrten SCHON HEYDER und unabhangig und gleichzeitig amerikanische Forscher den Nachweis daß der fettlosliche Mangelstoff in Gras und grunen Blattern enthalten ist Sie nannten ihn antihamorrhagisches Vitamin oder Vitamin K (= Koagulations vitamin) [(DAM) Zusammenfassungen bei ALMQUIST BUTT u SNELL DOISY u Mitarb KOLLER u RIEGEL] Bei Saugetieren schlugen Versuche mit Vitamin K freier Kost fehl da wie DAM (1937) zeigte die Tiere zwar selbst kein Vitamin bilden konnen wohl aber ihre Darmbakterien die es ihnen in genugender Menge zur Verfugung stellen

KARRER und DOISY (Z) gelang dann die Extraktion und Reindarstellung des wirksamen Diatfaktors aus Luzernen (Alfa Alfa Heu) Es handelt sich um 2 sehr ähnliche kristallinisch erstarrende hellgelbe Öle die in Wasser unloslich in Alkohol schwer loslich in Äther Benzin und Benzol sowie Fetten gut loslich sind K_1 und K

K_1 hat die Bruttoformel $C_{31}H_{46}O_2$ K_2 diejenige $C_{41}H_{56}O$ Beide sind Phytyl naphthochinone mit verschieden langen Seitenketten und unterschiedlicher Zahl der Methylgruppen in diesen

Die Konstitutionsformel fur K_1 (das 2 Methyl 3 phytyl 1 4 Naphthochinon) ist folgende



Vitamin K_1

K_1 ist ein gelbes viscoses Öl gut loslich in Ölen schwer loslich in Alkohol unloslich in Wasser lichtempfindlich und unbestandig K_2 hat eine Phytylkette die 7 CH_2 und 2 Methylgruppen mehr enthalt als K_1 Auch andere Methylnaphthochinone (K_3) sowie die Reduktionsprodukte der Naphthochinone die sogenannten Hydrochinone (K_4) ja einige ihnen nahestehende Naphthaline (K_5 und K_6) haben wenn auch etwas schwacher Vitamincharakter so daß den K Vitaminen ahnlich wie beim Vitamin E das ihnen in mancher Beziehung chemisch nahesteht keine streng spezifische Struktur zukommt Im ganzen sind bisher 72 Substanzen mit allerdings sehr verschieden starker Vitamin K Wirkung gefunden Nicht einmal die lange Phythylkette ist erforderlich Die *Synthese* des K_1 gelang zuerst unabhangig voneinander DOISY u Mitarbeit sowie FIESER (Lit bei DOISY)

Zur *biologischen Bestimmung* eignet sich am besten der ANSBACHER Test Eine ANSBACHER Einheit ist die kleinste Menge K Praparat welche bei jungen Kuken die nach 12—15tagiger K freier Kost eben Blutungen bekommen wieder eine normale Blutgerinnungszeit (6 min) herbeifuhrt

Etwas komplizierter aber zuverlassiger ist der heute meist verwendete Tagetest von DAM GLAVIN (DGE) 20 DGE entsprechen 1 ANSBACHER Einheit 1 DGE 0 083 γ K_1 oder 0 14 γ K_2 oder 0 03 γ K_3 oder 0 06 γ K_4 Acetat Der *chemische Nachweis* geschieht colorimetrisch mit salzsaurem Dinitrophenylhydrazin das mit Ammoniak eine Grunfarbung ergibt

Hauptvitaminquellen sind Luzerne Spinat Sojaerbsen und Hagebutten Grunkohl und Blatter von Blumenkohl Nur grune Pflanzenteile enthalten Vitamin K das offenbar ebenso wie das in mancher Beziehung (Phytholgruppe) nahestehende Chlorophyll zu seiner Bildung Licht erfordert

Der Vitamin K Gehalt tierischer Organe (Nebenniere Leber Muskulatur und Milz) ist mit etwa 15—20 DGE ziemlich gering so daß eine starkere Speicherung nicht stattfindet und der vorhandene Vorrat schon nach etwa 8 Tagen erschopft ist

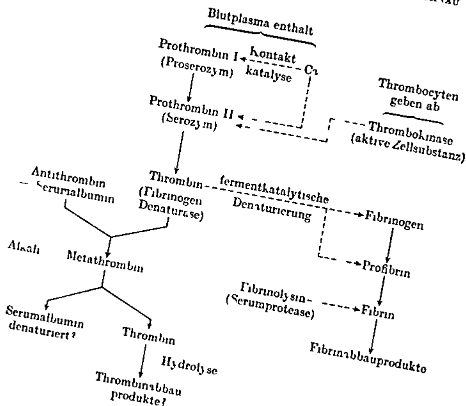
Der *K Bedarf des Menschen laßt sich* nur indirekt bei cholamischen Blutungen ermitteln da ihn wie schon erwahnt normalerweise die Darmbakterien decken Als prophylaktische Dosis gelten 5 mg als kurative 20—30 mg K_1 der Bedarf bei Neugeborenen ist etwa 2—5 mg taglich

Die naturlichen K Vitamine sind *vollig ungiftig* Die synthetischen Praparate machen in hohen Dosen (etwa 200 mg/kg) Erbrechen und Phorphyrinurie in noch großeren Methamoglobinbildung Anamie und Krampfe Da bei den im Handel befindlichen Praparaten toxische und therapeutische Dosis weit auseinander liegen so lassen sich Vergiftungen mit Leichtigkeit vermeiden

Das Vitamin K ist soweit wir bisher orientiert sind neben Vitamin P das einzige Vitamin das keine Allgemeinwirkung im Stoffwechsel entfaltet sondern nur eine

ganz eng umschriebene Aufgabe im Blutgerinnungsvorgang hat Es besorgt die normale Bildung des Prothrombins eines wasserlöslichen Glykoproteids der Vorstufe des Gerinnungsfermentes in der Leber

Der *Blutgerinnungsvorgang* ist ein außerordentlich komplizierter Prozeß der in seinen einzelnen Stadien noch nicht restlos aufgeklärt ist WOHLISCH einer der besten Kenner der Materie gibt dafür in seiner letzten großen Zusammenfassung die z T wohl schon in einzelnen Punkten überholt ist (vgl dazu KÜHNAU 1952 S 401) folgendes Schema



Prothrombin I ist nach BORDET [Lit der ganzen Frage bei E WOHLISCH und J KÜHNAU (7)] die weniger reaktionsfähige Form des Prothrombins im strömenden Blute Prothrombin II die reaktionsaktivere im Serum Da das Blut bereits fertiges Prothrombin enthält muß der Angriffspunkt des Vitamin K am Bildungsort also in der Hauptsache wenn nicht ausschließlich in der Leber gelegen sein wobei es bemerkenswert ist daß die Leber nur relativ wenig K enthält jedenfalls die Fermentvorstufe nicht speichert Ob auch die Muskulatur Prothrombin bilden kann ist fraglich die Milz kann es anscheinend nicht

Voraussetzung für die Prothrombinbildung ist die Intaktheit der Leber da bei schweren Leberinsuffizienzen auch Vitamin K nicht helfen kann Die chemische

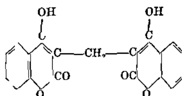
Wirkungsweise des Vitamins K ist noch unbekannt Es ist dabei von ALMQUIST u KLOSE an eine Oxydation von SH Gruppen zu S S Gruppen gedacht die bei der Bildung von Fibrinogen zu Fibrin eine Rolle spielen sollen

Neben der Wirkung auf die Prothrombinbildung bestehen noch andere Einflusse von K auf Blutprozesse die Retraktion des Blutkuchens wird gefordert die Fibrinolyse gehemmt die Blutungszeit verkurzt die Komplementbildung angeregt Auch Eingriffe in die serologische Struktur werden angegeben Vitamin K ist identisch mit einem Bestandteil des Komplementes wahrscheinlich der Komponente C In der Leber findet sich ein prothrombinabbauendes katheptisches Ferment dessen Wirksamkeit durch Vitamin K gehemmt wird so daß dadurch die Prothrombinsynthese gefordert wird Die Tatsache daß Vitamin K bei menschlichen Hypertonien haufiger blutdrucksenkend wirkt [Lit bei J KUHNAU (Z I) S 402 1952] spricht dafur daß hier noch ein weiterer bisher unbekannter Effekt dieses Vitamins vorliegt dessen Wirkungsmechanismus noch unklar und umstritten ist

Zum Studium der Ausfallserscheinungen eignen sich gut nur die Vogel bei K freier Diat oder Saugetiere und Mensch mit Gallenfistel oder Choledochusligatur bzw verschluß Sauglinge haben in den ersten Lebenstagen wegen Fehlens einer Darmflora einen verminderten Prothrombingehalt und sind dadurch manchmal gefahrdet

Die *Mangelsymptome* sind stets die gleichen Blutungen in Haut und Schleimhauten Anamie und Herabsetzung des Prothrombingehaltes im Blut Das Prothrombin kann nur langsam durch die Thrombokinase in Thrombin umgewandelt werden Die Blutgerinnung wird dabei meist aber nicht regelmaßig und gesetzmaßig verzogert die Blutungszeit im Gegensatz zu der P Avitaminose nur selten verandert Der Prothrombingehalt des Blutes ist ein guter Gradmesser fur Vorhandensein und Starke einer K Avitaminose Er laßt sich nach der Gerinnungsmethode von QUICK KOLLER (KOLLER u FUHRMANN KOLLER) exakt bestimmen Die normale Prothrombinzeit betragt im Mittel 14 sec

Ein *Antagonist* des Vitamins K ist das aus feuchtem Kleeheu gewonnene Dicumarol das die prothrombinbildende Leberfunktion schadigt und dadurch die Gerinnung verzogert Die Strukturformel ist folgende



Dicumarol

Dicumarol ist reichlich im Sußklee enthalten Man wurde auf diesen Stoff dadurch aufmerksam daß bei Rindern die sehr viel Sußklee fressen Hamorrhagien auftreten konnen

Dicumarol wird heute in steigendem Maße und mit gutem Erfolge zur Thrombosebekampfung besonders in chirurgischen Kliniken verwandt

Die K Avitaminosen *beim Menschen sowie geeignete Praparate* werden erst spater abgehandelt (vgl Avitaminose Kapitel) Erwahnt sei an dieser Stelle noch daß die Vitamin K Therapie abgesehen von Skorbut bei allen hamorrhagischen Diathesen gleichgultig welcher Art und Genese angewandt wird Erfolge wurden z T gesehen sind aber von anderen Seiten bestritten so daß ein Urteil heute noch nicht moglich ist Ich selber sah nie Überzeugendes

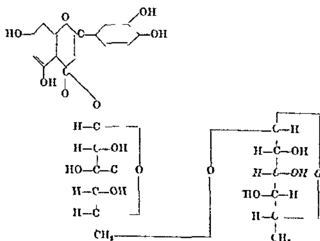
i) Vitamin P (Permeabilitätsvitamin, Citrin)

Die Beobachtung daß Citronensaft und Vitamin C-reiche Paprikapräparate bei der Behandlung hämorrhagischer Diathesen stärker wirken als das reine Vitamin C veranlaßte 1936 St. Gyorgyi den Entdecker des Vitamins C zu der Annahme daß in den genannten Naturstoffen noch ein unbekannter vielleicht für die normale Capillarundurchlässigkeit maßgebender Wirkstoff enthalten sein müsse Bald darauf gewannen St. Györgyi u. Mitarb. aus Paprika und Citronen einen derartigen Stoff in Kristallform und gaben ihm den Namen Vitamin P (= Permeabilitätsvitamin) oder wegen seiner Herkunft und Farbe den Namen Citrin Dieser neue Diätfaktor der anscheinend fast überall mit dem Vitamin C gemeinsam vorkommt und in seiner Wirkung mit ihm gekoppelt ist hat auch für den Menschen große Bedeutung Seine Lebensnotwendigkeit ist allerdings noch nicht bewiesen da bisher eine P-Avitaminose noch nicht beobachtet wurde

Vitamin P ist ein Gemisch von mehreren Flavonolglykosiden dem Hesperidin der Hauptmenge dem Eriodictin drittens dem Flavonolglykosid Quercitrin und schließlich Phloretin einem Trioxyflavanon Hesperidin mit der Bruttoformel $C_{28}H_{34}O_{15}$ ist seiner Struktur nach ein sehr kompliziert aufgebautes Hesperidinrutinosid mit 3 Ringen und 2 Kohlenhydratgruppen

Eriodictin mit der Bruttoformel $C_{21}H_{22}O_{10}$ steht ihm chemisch sehr nahe Es ist ein Eriodictyol-l-rhamnosid mit nur einer Kohlenhydratgruppe Während Hesperidin fast nur in verdünnten Säuren und Laugen löslich ist ist Eriodictin leicht löslich in Wasser Alkohol und Aceton Beide sind optisch aktiv und geben mit Eisenchlorid eine Grünfärbung Beide Stoffe sind auch synthetisch hergestellt Sowohl Hesperidin wie Eriodictin sind nach S. Zilva u. a. nicht permeabilitätswirksam Wohl aber gilt das für das Rutin (Quercitrinrutinosid) das dem Eriodictin nahesteht (Zusammenfassung bei J. Kühnau H. Küchenmeister und G. Kuschinsky)

Die recht komplizierte Strukturformel ist folgende



Rutin (Quercitrinrutinosid)

Als Testobjekt dient nach Kuschinsky die Beeinflussung der Ödembildung bei künstlicher Durchströmung der hinteren Extremität von Fröschen und Mäusen

Die Wirkungsweise ist bisher unbekannt ebenso wie der rasche Abbau im Organismus Ferner ist es ungewiß ob das Rutin das physiologische Vitamin P ist

Die *therapeutischen Dosen* beim Menschen sind 60—400 mg die ersten Autoren gaben nur 60—120 mg

Praparate sind Rutin (Merck) Ruticalcon (mit Calcium Vitamin C und D) Putinon (Tablette mit 20—50 mg und Ampullen und Suppositorien mit 100 bis 200 mg) Rutinchin Dragees (mit Rutinon Chinin Dimethyl aminophenazon und Vitamin C)

Als vorlaufige Einheiten (P U = provisional unit) gilt ein Milligramm eines be stimmten Citrinkonzentrates (W SP) 1 g rekristallisiertes Hespirin entspricht 100 P U

Ob die beiden Glykoside (Hesperidin und Eriodictin) mit dem naturlich vor kommenden Vitamin P identisch sind ist fraglich da aus schwarzen Johannis beeren und Hagebutten P *wirksame Substanzen isoliert werden konnten die das* reine Citrin im biologischen Effekt ubertreffen

Vitamin P ist in der Pflanzenwelt weit verbreitet und findet sich vor allem in den Schalen von Citronen Orangen Pommeranzen und Grapefruits ferner in schwarzen Johannisbeeren Hagebutten grunen Blattern (Spinat Salat Grun kohl) und den meisten einheimischen Teesorten Tierische Organe enthalten nur sehr wenig

Der *P Bedarf des Menschen* dessen Notwendigkeit fur den Menschen bisher noch nicht sicher bewiesen ist wird von v SZENT GYORGYI auf etwa 30 mg i v ge schatzt Zur Heilung von Mangelzustanden sind 10fach hohere Dosen erforderlich Da Citrin gegen außere Einwirkungen sehr widerstandsfahig ist durften die not wendigen Mengen selbst bei knapper Ernahrung in der Nahrung stets vorhanden sein *Praparate* sind Citrin Bayer (I G Farben in Dragees und Ampullen zu *25 mg) n P Vitamin* Nordmark (Nordmarkwerke Hamburg) Auch das Kom binationspraparat Priovit der I G Farbwerke enthalt neben Vitamin B B und C 5 mg Citrin

Die *Physiologie* des Vitamins P ist noch nicht genugend erforscht Alles spricht dafur daß es in erster Linie die normale Dichte der Capillarwand besorgt Da der Vitaminbegriff nicht erfullt ist schlagt KUHNAU vor vorlaufig lieber von Per meabilitatsfaktoren zu sprechen Die Blutungszeit wird nach Beobachtungen von DECKER an meiner fruheren Klinik verkurzt die Thrombocytenzahl erhoht Der Einfluß auf die Gerinnungszeit ist noch umstritten Die Nierenausscheidungs *schwelle fur Vitamin C wird durch Citrin erhoht was wohl auf eine gewisse* Capillarabdichtung zuruckzufuhren ist Auch Kreislaufwirkungen sind bei etwas großeren Dosen beschrieben worden (Besserung der Herztatigkeit Blutdruck senkung Diureseverstarkung usw) vgl zuletzt F LANG (1956)

Der tierische Organismus enthalt Citrin in Eiweißbindung Schon im Reagenz glase mit Serum findet eine solche statt Nur ein kleiner Teil des eingefuhrten Vitamins P wird vom Korper verwandt und zwar ohne vorherige Speicherung 70—80% gehen durch den Harn verloren Der Rest erscheint mit der Galle im Darm und wird von hier aus z T wieder ruckresorbiert

Fur die *experimentelle P Avitaminose bei Ratten* den gunstigsten Objekten da sie kein Vitamin C benotigen *Kaninchen und Meerschweinchen* ist die herab gesetzte Capillarresistenz und Capillardurchlassigkeit fur Eiweiß im Sinne der serosen Entzundung von EPPINGER charakteristisch Sie konnen mit besonderen Methoden bestimmt werden Zu Blutungen kommt es gewohnlich erst beim Hin zutreten weiterer Schadigungen wie Vitamin C Mangel Infektionen und Intoxi kationen Traumen usw

Ähnlich wie Vitamin K ist Vitamin P bei allen Formen hämorrhagischer Diathese ja sogar bei Blutungen jeglicher Art therapeutisch zur Anwendung gebracht worden Theoretisch erschienen am geeignetsten die vascular bedingten athrombopenischen Purpuraformen (M SCHÖNLEIN HENOCH GLANZMANN) ferner alimentäre und toxisch infektiöse Formen Bei diesen Krankheiten sind auch bisher ziemlich übereinstimmend die besten Erfolge zu verzeichnen Auch thrombopenische Purpuraformen und Hämophilie werden manchmal günstig beeinflußt

Sehr bemerkenswert ist der Blutstillungseffekt bei Blutungen aller Art (Magen Darm Lungen Genitalien Zahnfleisch Blasen Nieren Netzhaut usw Blutungen) der von einzelnen Autoren beschrieben worden ist Am besten eignen sich parenchymatöse Blutungen aus Capillaren und ganz kleinen Gefäßen Bei parenchymatöser Nephritis habe ich persönlich nur geringe Einflüsse gesehen Ein besonders günstiges Wirkungsfeld scheint die kindliche Pachymeningosis haemorrhagica interna zu sein

Auch bei chronischen Arthritiden und Arthrosen hat man mit einem gewissen Erfolge Citrin gegeben

k) Fragliche Vitamine

Am Schlusse der auf S 82/83 abgedruckten neuen Vitamintabelle von STEPP u Mitarb (7) 7 Aufl finden sich 6 exogene Wirkstoffe deren Vitamincharakter nicht gesichert ist zusammengestellt In diese Gruppe gehört wohl auch das S 114 erwähnte 2 Vitamin C (C_2 oder Vitamin J) von H VON EULER das besonderen Schutz gegen Pneumokokkenerkrankungen bei Meerschweinchen verleihen soll

Allen diesen fraglichen Vitaminen ist gemeinsam daß falls es sich überhaupt um Vitamine handelt sie nur für einzelne Tierarten gelten Nichts spricht bisher dafür daß sie auch für den Menschen von irgendeiner Bedeutung sind Höchstens für den Faktor S käme das in Betracht vielleicht auch für das Vitamin T von GOETSCH (1945) das ein Gemisch von Vitamin B_1 Desoxyribosiden Lactobacillus vulgaricus Faktor und Folsäure darstellt und bei menschlichen Frühgeburten und Säuglingen oft günstig wirken soll (LANGSFELD LOTOTSCHNIG BERGER BÜHL ULRICH u a) Vitamin T GOETSCH wird von der Pharmacoll GmbH Raubling (Obb) hergestellt Angesichts der Bedeutungslosigkeit für den Menschen kann ich auf die Besprechung dieser fraglichen Wirkstoffe von Vitamincharakter verzichten

Anhangsweise sei noch erwähnt daß KOLLATH in den letzten Jahren behauptet hat daß für die Wirksamkeit der Vitamine abgesehen von der B Gruppe gewisse hitzebeständige tierische Wuchsstoffe von ihm Auxone genannt erforderlich seien Fehlen sie so kommt es angeblich zu vorzeitiger Überalterung und Atrophie der Gewebe (Mesotrophie) Da vorläufig die Frage der Auxone noch umstritten und ungeklärt ist soll sie an dieser Stelle nicht weiter behandelt werden

l) Zusammenfassung der Beziehungen der Vitamine untereinander, zu den Hormonen und Enzymen sowie zu den Nährstoffen

Überblickt man den gegenwärtigen Stand der Vitaminforschung so ist man überrascht über die Fülle von Entdeckungen biologischen und chemischen Großtaten die in wenigen Jahrzehnten auf diesem neuen Gebiete der Ernährung gemacht worden sind Es ist als wenn hinter dem Vordergrunde der klassischen Stoffwechselphysiologie die sich nur mit den Hauptnährstoffen befaßte ein Vorhang zurückgezogen wurde der den Einblick in einen ungeheuer komplizierten in seinen einzelnen Teilen fein abgestimmten Mechanismus im Hintergrund gestattet der erst die Vorgänge im Vordergrund ermöglicht und verständlich

macht Bei einer normalen ausreichenden Ernahrung konnte dieser nicht in die Erscheinung treten weil sie die notigen Mengen Vitamine enthalt oder d.. Darmbakterien sie liefern Das war erst moglich sobald Mangelerscheinungen u.. Krankheiten auftraten Wir kennen heute die wichtigsten vielleicht sogar alle Vi.. amine und konnen sie zu therapeutischen Zwecken zum großten Teil auch chemisc.. rein darstellen und synthetisieren So ist eine Ersatztherapie großten Ausmaße.. geschaffen die vor allem da einsetzt wo die Nahrungszufuhr bzw Nahrungs resorption quantitativ oder qualitativ unzureichend wird und zu Krankheits erscheinungen fuhrt Sie zeigt aber auch wie die Ernahrung bis ins einzelste richtig zu gestalten ist um Mangelerscheinungen zu verhindern

Aber nicht nur die ärztliche Praxis sondern auch unsere biologischen Einblicke in die normalen und krankhaften Lebensvorgange haben damit eine ungeheure fruher nicht geahnte Bereicherung erfahren

Das einzelne Vitamin spielt nirgendwo eine isolierte Rolle jedes ist in seiner Wirkung von dem anderen abhangig und Erscheinungsvorgange die fruher ge trennt erschienen Hormone und Fermente gliedern sich in unlosbarer Abhangig keit voneinander in die vitaminalen Prozesse ein

Nur ein paar der wichtigsten Tatsachen die z T schon erwahnt wurden sollen hier nochmals zusammengestellt werden

Wie auf dem Gebiete der inneren Sekretion und des Nervensystems gibt es auch bei den Vitaminen in mancher Beziehung Synergisten und Antagonisten wenn auch vielleicht nicht in der scharfen Auspragung und so einwandfrei nachweisbar wie dort Im normalen Leben sind sie nicht zu fassen wenn wir auch annehmen mochten daß die Vorgange sich dabei ahnlich abspielen wie in den Experimenten die wir zu ihrer Klarlegung mit meist unphysiologischen Versuchsanordnungen anstellen mussen Gerade dieser besondere aber wohl nicht vermeidbare Charakter derartiger Versuche hat einen so ausgezeichneten Kenner der Materie wie SCHEU NERT veranlaßt einen Vitaminsyn und antagonismus fur unbewiesen zu halten Aber auf dem Gebiete der Avitaminosen und ihrer Behandlung tritt er oft so deutlich in die Erscheinung daß er m E jedenfalls hier nicht geleugnet werden kann Erst die Storungen des gesunden Gleichgewichtes lassen die Krafte er kennen die es normalerweise herstellen und aufrechterhalten Ein solches Gleichgewicht besteht z T schon in einzelnen Nahrungsmitteln selbst Das gilt vor allem fur den Lebertran [STEPP (Z)] aber auch fur die Hefe sowie viele Obst und Gemusesorten die es wahrscheinlich genau so brauchen wie der tierische und menschliche Organismus

Hier ist es der Antagonismus von Vitamin C und A den Hauptvitaminen die in ihnen enthalten sind Er gibt sich in den unterschiedlichen Ergebnissen vergleichen der biologischer und chemischer Vitamin Analysen zu erkennen fur die STEPP u Mitarb (Z) eine sehr instruktive Tabelle geben Die chemisch gewon nenen Werte fur Vitamin C sind durchgehend weit hoher als die biologisch au getesteten

Das beste Beispiel fur einen *Synergismus* der Vitamine geben die Wirkstoffe des B Komplexes die nur gemeinsam ihre optimale Wirkung entfalten Das gleiche gilt fur das Zusammenwirken von Pellagraschutzstoff und Vitamin H_1 Nur selten ist der Synergismus wie in diesen Fallen ein totaler d h erstreckt sich auf alle Funktionen Meist ist er nur ein geteilter gegenuber einem oder mehreren bestimm ten Vorgangen So sind Vitamin C und B Acetylcholin und Nicotinsaure im allgemeinen keine Synergisten wohl aber gilt dies hinsichtlich der hypoglyka mischen Wirkung des Insulins Auch Vitamin E und A verhalten sich synergistisch ferner Aneurin und l Ascorbinsaure hinsichtlich ihrer vegetativen und Gefaßwir kungen sowie Aneurin und Nicotinsaure in der Pellagrabekampfung

verstärken und daß andererseits die Kohlenhydrattoleranz beim Skorbut herabgesetzt ist Etwas unklarer sind die Beziehungen dieses Vitamins zur Schilddrüse da so wohl synergetische wie antagonistische Einwirkungen beschrieben wurden ALTENBURGER nimmt an daß in der Leber dem Hauptangriffspunkt des Vitamins C *die durch Thyroxin gesteigerte Glykogenolyse* gehemmt wird

Beim Vitamin A sind die Korrelationen zur Schilddrüse schon lange bekannt Die Umwandlung von Carotin in Vitamin A ist bei hyperthyreotischen Meerschweinchen allerdings merkwürdigerweise auch beim schilddrüsenlosen Tiere gehemmt Die Grundumsatzsteigerung durch Thyroxin läßt sich bei Ratten durch Carotin herabsetzen Beim M BASEDOW fehlt Vitamin A im Blute ganz oder großtenteils

Auch Einwirkungen auf die Keimdrüsen (bei A Mangel Störungen der Spermatogenese der Befruchtung und der Ei Implantation) sind beschrieben

Vitamin B_1 ist in seiner Wirkung von der Nebennierenrinde abhängig denn ohne diese kann es nicht in der Darmwand zu Cokarboxylase phosphoryliert werden *Ebenso ist bei Vitamin B die Zusammenarbeit mit der Nebenniere sehr* wichtig da das Cortin auch zur Phosphorylierung des Lactoflavins in der Darmwand erforderlich ist

Die Beziehungen des Vitamins D zur Schilddrüse sind umstritten zur Nebenschilddrüse um so mehr gesichert Vitamin D bringt erst das Parathormon zur vollen Auswirkung Dafür sprechen die günstigen therapeutischen Erfolge hoher Vitamin D Dosen wie die Kalkspiegelerhöhungen durch A T 10 eines bei Rachitis unwirksamen D Derivates bei der strumipriven Tetanie

Allerdings gilt nicht das Umgekehrte Epithelkörperchenpräparate versagen bei der Rachitis

Beim Vitamin E sind es vor allem die nahen Korrelationen zu den Hypophysenvorderlappen *und Sexualhormonen Die E Avitaminose* kann bei Tieren ähnliche Bilder liefern wie die Hypophysektomie

Eine Identität von Vitamin E und Hypophysenvorderlappenwirksamkeit an die VERZÁR dachte liegt allerdings schon aus chemischen Gründen nicht vor E Mangel beeinflußt die Hormonproduktion in dieser Drüse ungünstig *wofür auch* Zell Degenerationen im Vorderlappen in solchen Fällen sprechen

Umgekehrt befördert das Tokopherol wahrscheinlich wenn auch umstritten die Bildung von Follikel und Corpus luteum Hormon vielleicht direkt zum Teil aber auf dem Wege über die Hypophyse

Schilddrüsenhypoplasien bei E Avitaminosen lassen auch an die Einwirkung dieses Vitamins auf die Schilddrüse denken wenn auch vermutlich über den Hypophysenvorderlappen (verminderte Bildung von thyreotropem Hormon)

Es unterliegt keinem Zweifel daß eine allgemeine vitaminarme Ernährung die gesamte Hormonbildung schwächt was wir in der vergangenen Unterernährung nicht nur bei sonst normalen Menschen sondern vor allem bei Hyperfunktionen des Inkretsystems besonders in der Abnahme und der Besserung des M Basedow immer wieder eindrucksvoll sahen

Es gibt noch manche anderen vitaminal hormonalen Beziehungen die mehr oder weniger umstritten sind Dieses ganze Wissensgebiet ist noch viel zu neu als daß *es schon irgendwie abschließend durchgearbeitet* sein könnte

Ähnlich liegen die Verhältnisse bei den theoretisch besonders interessanten *Korrelationen zwischen Vitaminen und Fermenten* Zum Teil befinden wir uns hier allerdings auf gesichertem Boden

Auch hier steht wieder *das chemisch besonders labile Vitamin C* an erster Stelle Zunächst gilt das im passiven Sinne Ascorbinsäure wird durch Oxydasen aller Art leicht oxydiert und verliert damit seine antiskorbutische Wirkung Das gilt

Die wichtige β Oxydation der Fettsäuren scheint soviel wir bisher wissen ohne Vitaminmitwirkung zu verlaufen

Das Vitamin A scheint im Fetthaushalt im wesentlichen eine synthetisierende Rolle zu spielen indem es für die Fettsynthese aus Glycerin und Fettsäuren sowie die Fettbildung aus Kohlenhydraten erforderlich sein soll Andererseits soll die Oxydation ungesättigter Fettsäuren von Vitamin A katalytisch beschleunigt werden Auch das Vitamin B_1 ist wie vorhin schon erwähnt an der Umwandlung von Kohlenhydraten in Fett beteiligt Sonst werden nur noch dem Biotin Wirkungen auf den Fettstoffwechsel zugeschrieben und zwar auch in diesem Falle synthetisierende Fest scheint zu stehen daß die Fett und Cholesterinsynthese sowie Fetteinlagerung besonders in der Leber durch Biotin gefördert wird und zwar im letzteren Falle als Antagonist des Inosits

Einwirkungen auf den Mineralstoffwechsel sind bisher genauer nur beim Vitamin D bekannt Es ist ein wichtiger Regulator im Calcium und Phosphorstoffwechsel besonders im Knochen Der D Bedarf hängt dabei weitgehend vom Quotienten Ca P ab

Zum Wasserhaushalt hat anscheinend das Aneurin (B_1) nahe Beziehungen wie die Ödeme der Beri Beri Krankheit auch ohne Herzinsuffizienz zeigen Bekannt ist allerdings vorläufig nur die Steigerung der Kochsalz und Harnstoffdiurese durch B_1

Dieser kurze Überblick der nur die wichtigsten Tatsachen bringen konnte zeigt wieviel wir schon wissen aber auch wie lückenhaft unsere Kenntnisse noch auf diesem zentralen Gebiete der Stoffwechselkunde sind und wie mancherlei Befunde noch der Aufklärung bedürfen Besonders gilt das für den Fett und Mineralstoffwechsel Aber wie konnte es anders sein auf einem so jungen neuen außerst komplizierten Forschungsgebiete Es ist relativ leicht klinische Ausfallerscheinungen bei Mangelerkrankungen zu registrieren aber oft außerst schwer die ihnen zugrunde liegenden inneren Zusammenhänge aufzudecken

Trotz aller gegenwärtigen Mangelhaftigkeit unserer Einblicke in dieses physiologisch wichtigste Gebiet der gesamten Stoffwechselforschung lassen sich heute doch schon zwei Tatsachen feststellen Es ist zunächst die überragende oft entscheidende Bedeutung vieler Vitamine für die fundamentalsten Vorgänge des intermediären Stoffwechsels bei der Verarbeitung der Nahrstoffe ferner das Prinzip der doppelten oder mehrfachen Sicherungen das wir auf allen lebenswichtigen Gebieten im Tierorganismus beobachten Die normale Abwicklung der Stoffwechselprozesse ist meist nicht von einem katalysatorischen Faktor allein abhängig sondern von mehreren ähnlich wirkenden mit im übrigen vielfach ganz anderen Hauptaufgaben Das sehen wir am besten bei der Vitaminwirkung im Kohlenhydratstoffwechsel Nicht immer sind es Notfallreaktionen im Sinne von CANNON sondern normale Lebensabläufe unter normalen Bedingungen Nehmen wir noch hinzu daß es außerdem sicherlich noch weitgehende innere Anpassungsvorgänge an Mangellagen gibt so ist es verständlich daß es relativ so selten zu ausgesprochenen krankhaften Erscheinungen kommt Das galt sogar für die chronische Unterernährung der Jahre 1914—1918 in der ausgesprochene Hypo und Avitaminosen in Deutschland nicht in irgendwie nennenswertem Umfange aufgetreten sind Diese verschleiernde Sachlage ist auch der Grund dafür daß die Existenz und fundamentale Bedeutung der Vitamine erst relativ so spät entdeckt wurde

Literatur

I Zusammenfassende Darstellungen des Gesamtgebietes (7)

AMMON R u W DIRSCHERL Fermente Hormone Vitamine Leipzig Thieme 1938 — BICKNELL F and F PRESCOTT The vitamins in Medicine 2 ed London W Heinemann 194 — BREDERECK H Vitamine und Hormone u ihre technische Darstellung Leipzig

steigert die Wirkung der Arginase Auch das Vitamin A ist vielleicht am Eiweißstoffwechsel beteiligt EMERIQUE denkt an eine besondere Rolle bei der Synthese der Eiweißkorper doch sind die Verhaltnisse noch nicht genugend geklart Das gleiche gilt fur eine hypothetische Rolle im spateren Abbau der Nucleoproteide (Purinstoffwechsel) Die *Nicotinsaure* scheint fur den Abbau aromatischer Aminosauren besonders des Tryptophans erforderlich zu sein denn bei letzterem entgleist bei Niacinmangel der Abbau zu den Indolfarbstoffen

Die *Kohlenhydrate* sind der Teil der Nahrungsstoffe an deren Umsatz mindestens 7 Vitamine beteiligt sind Es entspricht das seiner uberragenden Bedeutung als Hauptbrennstoff des Lebens (MACLEOD)

Das Aneurin (Vitamin B_1) scheint fur den Kohlenhydratabbau das wichtigste Vitamin zu sein denn bei der Mangelkrankheit der Beri Beri bleibt er im Gehirn auf der Brenztraubensaure im Herzmuskel auf der Milchsaurestufe stecken Auch der sogenannte Citronensaurecyclus ist dann gestort Es bestehen nahe Beziehungen zwischen Kohlenhydratzufuhr und B_1 Bedarf des Organismus STEPP u Mitarb (Z) konnten zeigen daß abnorm große Zuckeraufnahmen zu Beri Beri Symptomen fuhren konnen Es ist der einzige bisher bekannte Fall daß ein Nahrstoff im Übermaß verzehrt eine Avitaminose herbeifuhren kann B_1 wirkt bei der Umwandlung von Kohlenhydraten in Fett mit wahrscheinlich in Form der Resynthese von Brenztraubensaure zu Citronensaure und hoheren Fettsauren

Daß Vitamin B (Lactoflavin) als Bestandteil des gelben Ferments auch den Zuckerstoffwechsel maßgeblich beeinflußt ist selbstverstandlich In gleichem Sinne wirken seine Adenindinucleotidverbindungen die beiden Diaphorasen

Die Zuckerresorption im Darm wird durch Lactoflavin verbessert oder uberhaupt erst moglich gemacht ferner wird die Insulinwirkung verstarkt Fur letzteres spricht daß der erhohte Blutzucker des Diabetikers und der normale des Kaninchens durch Lactoflavininjektionen gesenkt werden kann Die Wirkung von B ist vielfach kombiniert mit der in Pyridinnucleotiden gebundenen *Nicotinsaure* indem sie den Wasserstoff von Zuckerspaltungsprodukten auf die lactoflavinhaltigen Diaphorasen ubertragt Die Co hydrase I (Co Zymase) ein Diphosphonicotinamid nucleotid vermag die Produkte des anoxybiotischen Zuckerabbaus (Glykolyse und Gahrung) zu dehydrieren Die auch Nicotinsaureamid enthaltende Co hydrase II oxydiert die Zuckerphosphorsaureester und ist anscheinend bei der Umwandlung von Kohlenhydraten in Eiweiß maßgebend beteiligt

Vitamin C spielt wahrscheinlich als Dehydrase auch im Kohlenhydratstoffwechsel eine wichtige noch nicht endgultig geklarte Rolle Fur die Bedeutung des Vitamins D spricht nicht nur seine allgemein oxydationssteigernde Wirkung sondern vor allem die Abnahme der Milchsaure im Blute

Da bei der E Avitaminose der Kohlenhydratumsatz im Muskel schwer geschadigt ist was sich in vermehrtem O Verbrauch Verarmung an Glykogen und vermehrter Brenztraubensaureanhaufung und Kreatinurie durch vermehrten Zerfall der Kreatinphosphorsaure zu erkennen gibt so kann es keinem Zweifel unterliegen daß auch dieses Vitamin das sonst ganz andere Aufgaben hat in den Kohlenhydratstoffwechsel zum mindesten im Muskel normalerweise eingreift

Einwirkungen werden auch dem Vitamin A Pantothensaure und H (Biotin) zugeschrieben doch sind die Verhaltnisse noch nicht genugend geklart Die Behauptung daß ein bestimmtes Verhaltnis von Carotin zu Vitamin A beim Zuckerabbau zu Methylglyoxal erforderlich sei ist noch nicht zwingend bewiesen

Merkwurdigerweise scheinen nach dem bisherigen Stande unserer Kenntnisse die Vitamine am *Abbau und Umbau der am schwersten zu oxydierenden Substanzen den Fetten* am wenigsten beteiligt zu sein

Die Vitamine der B-Gruppe

Vitamin B_1

Monograph n

COWGILL The vitamin B req uirement of man 2 ed New Haven Yale University Press 1935

WILLIAMS R J T W SPIESS The vitamin B_1 and its use in medicin New York Mac millan 1938

Ein elarbeiten

ABDERHALDEN E u WERTHEIMER Pflügers Arch 233 395 (1934)

COWGILL J Am r Med Assoc 111 1009 (1938)

EIJKMAN Virchows Arch 149 118 187 5 3 (1897) — EIJKMAN u VORDERMANN Nederl Indi Tijdscl r Geneesk 48 (1898)

CREWE R Z pl ysiol Chem 1 59 (1936) — GRIJNS Genesk Tijdschr noor med In lie 41 (1901) 49 (1909) — GRIJNS G Z physiol Chem 2 1 97 (1938)

KÜHNAU J Vitamine und Hormone 74 (194)

Nat onal R earch Council Committee on food and nutrition J Amer Med Assoc 116 2601 u 583 (1941)

STEPP W Munch med Wschr 1935 1307 1936 63

TAKAKI R J zit bei C FUNK (Z)

WILLIAMS u Mitarb Arch int Med 66 78 (1940) — WINDAUS u Mitarb Z physiol Chem 204 13 (193)

Di B_2-G ppe

Lactoflavin

KARRER u Mitarb Helvet chem Acta 19— 3 (1936—39) — KUHN u DESNUELLE Ber dtsch chem Ges 0 190 (193)

SMITH HENDRICK zit bei STEPP u Mitarb neueste Aufl S 218

VERZAR LASZT F Pflügers Arch 236 693 (1935) 2 4 4 6 483 (1937) — WARBURG O u CHRISTIAN zit bei O WARBURG Schwermetalle Berlin Saenger 1948

N c t naure (-amid) (Niacin)

ACKERMANN D u Mitarb Klin Wschr 1939 348

ELVEHJEM C A and others J of Biol Chem 123 137 (1938) 121 715 (1938) — Physio log Rev 20 249 (1940) — Science (Lanca ter Pa) 106 510 (1947) J Am r Med Assoc 135 2 3 (1947)

GOLDBERGER zit bei STEPP u Mitarb (Z) S 271

KREHL, C A ELVEHJEM u Mitarb J Biol Chem 156 1 13 (1944) 16 40 (1946) — KÜHNAU J Med Klin 1088 (1938) — Wirkung eiweißarmer Ernährung auf den An urin hau halt des Organismus Vortrag auf d r Gesell chaft der Physiol Chem 30 9 48 in Frank furt a M

LASZT Z Vitamin Hormon u Fermentforsch 11 6 (1941) — LUINEWEH u H REIN WEIN Z phys ol Chem 207 48 (193)

WEIDEL zit bei STEPP u Mitarb (Z) S 3

B_6 (Ad rmin Pyridoxin)

BIRCH GYÖRGYI and HARRIS Biochemic J 29 2830 (1935)

KERESZTASY J C J R STEFFEN u Mitarb Proc Soc Exper Biol a Med. 38 64 (1938) — KUHN u Mitarb Ber dtsch chem Ges 1 780 (1939)

SNELL, L. E. and A N RANNEFELDT J biol Chem 1 4 (1945) — SPIESS T W BEAN and ASHE South med J 32 6 (1939) — J Amer Med Assoc 112 414 (1939)

Pa tothensä e

CASTLE u Mitarb Arch int Med 6 67 (1935)

DAFT and SEBRELL Publ c Health R p 4 2 4 (1939)

FISON LEWY and HEUBLEIN Amer J Med Sc 200 (1940)

HEILMEYER, L. u H BEGEMANN Blutkrankh Handb d inn.Med 4 Aufl. Bd II S 1 (19 1)

KUHN R. u Mitarb z t bei STEPP u Mitarb (Z, S 365 ff)

LETTRÉ H Beeinflussung d r Zellteilung durch Vitamine un l Hormone Vortrag auf der

Hirzel 1936 — BREDERICK H u R MITTAG Ergebnisse der Vitamin u *Hormonforschun* 2 Aufl Leipzig Hirzel 1938 — Ergebnisse der Vitamin und Hormonforschung Leipzig Akadem Verlagsges 1938—39 — BROWNING The vitamins London 1931

McCOLLUM E V u H SIMMONDS The newer knowledge of Nutrition 3 ed New York Macmillan Comp (1925)

FUNK C Die Vitamine Munchen J F Bergmann 1924

GRANDE F Las vitaminas Madrid Manuales Jbvs 1942

HARRIS L J Vitamins in theory and practice 4 ed London Cambridge Univ Press 1955

KARRER V EULER KUHN and BROCKMANN The vitamins New York 1931 — KUHNAU J Physiologie der Vitamine in K LANG u P SCHOEN Die Ernährung Physiologie Pathologie Therapie S 376ff Berlin Gottingen Heidelberg Springer 1952

LANG K u O F RANKE Stoffwechsel u Ernahrung Berlin Gottingen Heidelberg Springer 1950 — LANG K u R SCHOEN Die Ernährung Berlin Gottingen Heidelberg Springer 1952

MURALT V V Vitamins and Hormons Bd V New York 1947 — MELLVILLE D B Vitamins and Hormons New York 1944

ROSENBERG H I Chemistry and Physiology of Vitamins New York Interscience Publ 1945

SEITZ F Vitamine und Hormone u ihre technische Darstellung Leipzig Hirzel 1939 — SEYDERHELM u GREBE Die Vitamine Leipzig 1935 — SHERMAN and SMITH The vitamins New York 1931 — SPIESS T W u H R BUTT Vitamine and Avitaminoses in G C DUNCANS Diseases of metabolism 2 ed Philadelphia u London W B Saunders Comp 1947 — STEPP W Über Vitamine u Avitaminosen Erg d inn Med 23 66 (1923) — STEPP W J KUHNAU u H SCHRODER Die Vitamine und ihre klinische Anwendung 6 Aufl Stuttgart (Z) F Enke 1944 u 7 Aufl I Teil ebenda 1952 II Teil im Erscheinen begriffen

The *vitamins* Publ by the J Amer Med Assoc under the auspices of the Council on Pharmac *and Chem and the Council of Foods 1939*

WILLIAMS R J Vitamines and hormons I 239 New York 1943 — WILLIAMS R and others The biochemistry of B Vitamins New York Reinhold 1950

ZELLWEGE H u W H ADOLF Vitamine u Vitamin Krankheiten dies Hdb 4 Aufl Bd VI (1954)

II Einzelarbeiten

Allgemeine Vorbemerkungen

DROESE W u H BRAMSEL Vitamintabellen Die Ernahrung H 8 Leipzig Barth 1941

EYKMAN Virchows Arch 149 523 (1897)

FORSTER C Z Biol 9 297 (1873) — FREDERICIA L S Scand Arch f Physiol 49 129 (1926)

HOPKINS FG Jl of phys 44 425 (1912)

KOLLATIS Kl Wschr 1939 537 Dtsch med Wschr 1941 909

LUNIN N Zschr physiol Chem (Leipzig) 5 31 (1881)

NAJJAR V A and L F HOLT Bull Johns Hopkins Hosp 67 107 (1940) 69 476 (1941) J Amer Med Assoc 123 683 (1943)

SPIESS T D u Mitarb South med J 38 707 781 (1945) — STEENBOCK H E and other J of Biol Chem 19 399 (1914) 55 399 (1923) 56 375 (1922) — STEPP W Biochem Z 22 41 (1909)

TAKAKI zit bei C FUNK (Z)

Vitamin A

BURGER M u PEINHARD Z exper Med 7 119 (1918)

McCOLLUM u DAVIS zit bei T W SPIESS u H P BUTT (Z)

DILLER Zschr Volksernahr 14 11 (1939)

CUGGENHEIMER K Biochemic J 38 260 (1944)

HUME E M and H A KREBS Medic Research Council Spec Rep Ser 264 London 1940

LINDQUIST Studien uber das Vitamin A beim Menschen Upsala 1938 — LOHMANN K Dtsch med Wschr 1940 21

MATSON H and others Arch of Biochem a Biophysics 15 65—75 (1947) — MOLL DALLMER v DOBENECK DOMAGK u LAQUEUR Arch exper Path u Pharmakol 170 176(1933)

PILLAT Mercks Jahrb 1936 — Wien klin Wschr 1940 39 779 — Munch med Wschr 1940 9

WAGNER K H Zschr physiol Chem Leipzig 264 153 (1940) — WITH T K Metabolism and Storage of vitamin A and Carotene Kopenhagen E Munchsgaard 1940 — WOLBACH S B The pathol Changes resulting from vitamin deficiency J Amer Med Assoc 108 7 (1937)

D e Vitamine der B Gruppe

Vitamin B_1

Monographien

COWGILL The vitamin B requirement of man 2 ed New Haven Yale University Pre s 1935

WILLIAMS R J T W SPIESS The vitamin B_1 and its use in medicine New York Mac millan 1938

Einzelarbeiten

ABDERHALDEN E u WERTHEIMER Pflugers Arch 233 395 (1934)

COWGILL J Amer Med Assoc 111 1009 (1938)

EIJKMAN Virchows Arch 149 118 187 -3 (1897) — EIJKMAN u VORDERMANN Ned rl Indie Tijdschr Geneesk 48 (1898)

CREWE P Z physiol Chem 4 9 (1936) — GRIJNS Genesk Tijdschr noor med In l e 41 (1901) 49 (1909) — GRIJNS G Z physiol Chem 251 97 (1938)

KUHNAU J Vitamine und Hormone 2 74 (1942)

National Research Council Committee on food and nutrition J Amer Med Assoc 116 2601 u 28 3 (1941)

STEPP W Münch med Wschr 1935 1307 1936 63

TAKAKI R J zit bei C FUNK (Z)

WILLIAMS u Mitarb Arch int Med 66 785 (1940) — WINDAUS u Mitarb Z physiol Chem 201 13- (193)

Die B_2 Gruppe

Lactoflavin

KARRER u Mitarb Helvet chem Acta 19—23 (1936—39) — KUHN u DESNUELLE Ber dtsch chem Ges 70 1907 (1937)

SMITH HENDRICK zit bei STEPP u Mitarb neueste Aufl S 218

VERZAR LASZT F Pflugers Arch 236 693 (1935) 3 4/6 483 (1937) — WARBURG O u CHRISTIAN zit bei O WARBURG Schwermetall Berlin Saenger 1948

Nicotinsäure (-amid) (Niacin)

ACKERMANN D u Mitarb Klin Wschr 1939 348

ELVEHJEM C A and others J of Biol Chem 123 137 (1938) 124 715 (1938) — Physio logi Rev 20 49 (1940) — Science (Lancaster Pa) 106 510 (194) J Amer Med Assoc 135 9 (1947)

GOLDBERGER zit bei STEPP u Mitarb (Z) S 271

KREHL, C A ELVEHJEM u Mitarb J Biol Chem 156 1 13 (1944) 162 40 (1946) — KÜHNAU J Med Klin 1088 (1938) — Wirkung eiweißarmer Ernährung auf den Aneurin haushalt les Organismus Vortrag auf d r Gesellschaft der Physiol Chem 30 9 48 in Frank furt a M

LASZT Z Vitamin Hormon u Fermentforsch 11 6 (1941) — LUTNEWEH u. H BEIN WEIN Z physiol Chem 70 48 (193)

WEIDEL zit bei STEPP u Mitarb (Z) S 2 3

B_6 (Adermin Pyridoxin)

BIRCH GYORGYI and HARRIS Biochemic J 29 2830 (1935)

KERESZTESY J C J R STEFFEN u Mitarb Proc Soc Exper Biol a Med 38 64 (1938) — KUHN u Mitarb Ber dtsch ch m Ges 1 760 (1939)

SNELL, E E an l A N RANNEFELDT J biol Chem 1 475 (194) — SPIESS T W BEAN an l ASHE South med J 32 6 - (1939) — J Amer Med Assoc 112 2414 (1939)

La toflavin ...

CASTLE u Mitarb Arch int Med 56 6- (1935)

DAFT and SEBRELL Publ Health R p 58 4 (1939)

ELSOM LEWY and HEUBLEIN Am r J Med Sci 200 (1940)

HEILMEYER, L. u H BEGEMANN Blutkrankh Handb d inn Med 4 Aufl. Bd II S 1(19 1)

KUHN R u M tarb zit bei STEPP u Mitarb (Z. S 305ff)

LETTRÉ H Beeinflussung der Zellteilung durch Vitamine und Hormone Vortrag auf der

Tagung der Physiol Chem Frankfurt a M 1 Okt 1948 — Lipmann and others J of Biol Chem 160 173 (1945) 162 743 (1946) 167 867 (1947) 186 235 (1950)

Mazza Migliardi Schweiz med Wschr 1941 344

Schwarz K Die Rattenеklampsie bei Hefediäten und die Wirkung von Vitamin E Vortrag auf der Tagung der physiol Chemiker 30 9 48 in Frankfurt a M — Stanberg E E Snell T W Spiess J of Biol Chem 135 213 (1940)

Williams R J and others Enzymol 9 387 (1940/41) Advanc Enzymol 3 253 (1943) Biochemistry of B vitamins New York Reinhold 1950

Biotin (Vitamin H)

Monographien

Boas Biochemic J 21 712 (1927)

Gyorgyi Handb d Kinderheilk 10 464 (1935)

Kögl u Mitarb Z physiol Chem 269 61 81 (1941) 276 63 (1942)

Sydenstricker V P and others J Amer Med Assoc 118 1199 (1942)

Einzelarbeiten

Baumann Münch med Wschr 1938 204

Day u Mitarb Proc Soc Exper Biol a Med 38 860 (1938)

Jones W u Kennedy J Pharmacol a Exper Ther 133 45 (1918)

Talalajew M u Scharbe Vopr Pitanija (russ) 5 27 (1936) — Thannhauser S J u Dorfmüller Z phys Chemie 107 157 (1919)

Wills u Mitarb Lancet 311 (1937) 416 (1938) — Biochemic J 31 2136 (1937)

Die Folsäurereihe

Angier and others Science (Lancaster Pa) 103 667 (1946) — J Amer Chem Soc 70 14 25 (1948)

Brockman and others J Amer Chem Soc 72 4325 (1950)

Eckert J of Biol Chem 148 197 (1943)

Flynn and others J Amer Chem Soc 73 1979 (1951)

Kochara zit bei Stepp u Mitarb Z S 446 (1952) — Kuhn R u K Schwarz Ber dtsch chem Ges 74 1617 (1941)

Mitchell H H and E E Snell Univ Texas Publ 4137 36 (1941)

Sauberlich H E and C A Baumann J of Biol Chem 176 165 (1948) 181 871 (1949)

Weygandt u Mitarb Z Naturforsch 4b 269 (1949) 5b 413 (1950)

Inosit

Scherer zit bei Lang Ranke (Z) S 230 — Stetten M A and D Stetten J of Biol Chem 164 85 (1946)

Waldenström Upsal lak för Forth 46 215 (1941) — Woolley D W J of Exper Med 73 487 (1941) 75 277 (1942) — J of Biol Chem 139 29 (1941) 159 753 (1943) 16 383 (1946) — Williams P J and others J Amer Chem Soc 55 2912 (1933)

B_{12}

Angier and others Science (Lancaster Pa) 103 667 (1946) — J Amer Chem Soc 70 14 25 (1948)

Cary C A and others Federat Proc 5 128 137 (1946) — Castle Amer J med Sci 178 148 (1929) — Cohn J of Biol Chem 74 69 (1927)

Dakin and West J of Biol Chem 119 771 (1938)

Laland u Klem Acta med scand (Stockh) 88 620 (1936)

Minot and Murphy J Amer Med Assoc 87 470 (1926) — Mitchel and E E Snell Univ Texas Publ 4 137 (1941)

Rickes E L and others Science (Lancaster Pa) 107 396 (1948) 108 134 (1948) — Ross Blood 3 68 (1948) — Shorb M S J of Biol Chem 169 455 (1947) — Science 10 397 (1948) — Spies T D Rev internat Vitaminol 20 209 (1948) — Spiess T W and Stones J Labor a Clin Med 33 1019 (1948) — Spiess T W R M Suarez and G G Lopez J Amer Med Assoc 139 521 (1949) — Stich W Münch med Wschr 1952 2372

Ternberg and Eakin J Amer Chem Assoc 71 (1949)

West Science 107 398 (1948) — Wilkinson Proc Roy Soc Med (1947)

Cholin

BEST C H and others Canad Med Assoc J 39 183 (1938) — BEST C H Vitamins and Hormons I I New York 1943
CHAIKOFF J C Biol Med Phys I S 23. New York 1948
DUBNOFF J W Arch of Biochem 24 251 (1949)
GRIFFITH W H and N J WADE J of Biol Chem 131 567 (1939) — GYÖRGYI P zit bei STEPP u Mitarb 6 Aufl (Z) S 2 1
VICNEAUD DU zit bei STEPP u Mitarb 6 Aufl [(Z) S 251]

Vitamin C

ABRAMSON H J of Biol Chemie 1 8 179 (1949)
BAUKE Münch med Wschr 1934 1940
FOLBACHER u LEUTHARDT Klin Wschr 1933 47 1483 — FULLER H v Chem Zbl 1 Nr 7 (1934)
FÄHNDRICH W H H Klinik und Therapie der Vitaminmangelkrankheiten Die Ernährung (Z S 537 (19))
CUTZEIT Persönliche Mitteilungen
HOLST u FRÖHLICH Z Hyg 8 (1919)
KÜHNAU J Verh d Ges f Verd u Stoffwechsel Wiesbaden 1934
LEVINE S Z and others J Clin Invest 20 09 (1941)
REICHSTEIN Helvet chim Acta 1 311 (1934) — RIETSCHEL H Klin Wschr 1933 973 — SEALOCK R R and H E SILBERSTEIN J of Biol Chem 13 231 (1940) — SEALOCK R R and T HOLLAND J of Biol Chem 1 659 (194) — SZENT GYÖRGYI A Dtsch med Wschr 193 8 1934 and 193 1 89
TILLMANS u Mitarb Biochem Z 0 319 (193)
WACHHOLDER Klin Wschr 1936 93 1938 53 1940 2 539 — WENDT u SCHRÖDER Z Vitaminforsch 4 H 3 (193)

Vitamin D

Zusammenfassende Darstellungen

ROMINGER Physiol u Pathol des D Vitamins Erg d Vitamin und Hormonforschung Bd Leipzig Akad Verlagsgesellsch 1939

Einzelarbeiten

McCOLLUM E V and N SIMMONDS Neue Ernährungslehre Berlin Wien Springer 19 8 dort auch Einzelarbeiten
HESS A F u Mitarb J of Biol Chem 9 369 100 2 (1933) — HOPKINS G J of Physiol 44 4 (191)
MELLANBY J J Amer Med Assoc 96 3 (1931)
DE RUDDER Naturwissenschaften 30 (1946)
WINDAUS A u Mitarb Annal Chem 481 1 0 (1930) 483 2 (1930) 489 268 (1931) — Klin Wschr 1933 53

Vitamin E

Zusammenfassende Darstellungen

BOMSKOV u KAULLA Klin Wschr 331 1941
EVANS u Mitarb The antisterility fat soluble F M m Univ Calif S (19)
SMITH I I The chem of vitamin E Chem Rev 2 7 (1940)
ZINAT H Mt Sin Hosp 6 33 (1940) — Nutrit 33 661 (194)

Einzelarbeiten

ATH H Geburtsh 1 H (1946)
BORMANN E u A H HEUSEN D Arch f Klin Med 19 1 (1948)
EVANS H M and K S BISHOP Amer J Physiol 63 396 (19) — EVANS H M and O H and G A EMER J of Biol Chem 113 319 (1936)
FERNHOLZ JUNG KARRER zit bei LANG LANKE (Z) S 246
GUTHE C Z Geburtsh 130 10 (1949)
KARRER P u Mitarb Helvet chim Acta 2 331 (1939) — KAVINSKY N R Ann Sur 2 (19 0) KUHLER zit bei STEPP u Mitarb (Z) 6 Aufl S 363 — KUHN R u SCHWARZ Persönliche Mitteilungen

McLaren H C Brit Med J 1378 (1949)
Markees S Über Vitamin E Experimentelle und therapeutische Erfahrungen Internta Z Vitaminforsch 22 335 (1950)
Pepleff W H Amer J Obsteter 48 684 (1949)
Sanyal S N Lancet 57 (1952) — Shute E V u Mitarb J Surg Gyn and Obstetr 86 1 (1948) — Stahler u Mitarb Arch Gynäk 170 142 (1940) 171 118 134 (1940) 174 236 (1942) — Klin Wschr 1949, 58 — Sure zit bei Stepp u Mitarb (Z) 6 Aufl S 355
Winkler Vitamine und Hormone 5 97 (1944)

Vitamin H Biotin

Boas Sitz Ber der math naturw Abt d Bayer Akad d Wiss 149 (1941)
Gyorgyi In Hdb der Kinderhk 10 45 (1935)
Kögl u Mitarb Z physiol Chem 269 61 81 (1941) 276 63 (1942)

Vitamin K

Almquist u Klose J Amer Chem Soc 61 1611 (1939) — Almqvist Vitamin K Physiol Rev 21 124 (1941)
Butt H R and E E Snell Vitamin K Philadelphia a London Saunders 1941
Dam H A Biochem Z 215 175 (1929) 220 158 (1930) — Dam H A A Geiger J Glavin P Karrer u Mitarb Helvet chem Acta 22 310 (1939) — Doisy Binkley and Thayer Chem Rev 28 477 (1941)
Koller u Fuhrmann Klin Wschr 1939 1058 — Koller Das Vitamin K und seine klin Anwend Leipzig Thieme 1941
Piegel Vitamin K Erg d Physiol 43 133 (1940)
Schonheyder A Acta med scand (Stockh) 111 280 (1942)
Wohlisch E Fortschritte in der Physiologie der Blutgerinnung Erg Physiol 43 174 (1940)

Vitamin P Citrin

Decker C Th Munch med Wschr 1939 592
Kuchenmeister Klin Wschr 1949 297 — Kühnau J Klin Wschr 1949 294 — Die Ernahrung (Z) S 416 (1952) — Kuschinsky G Klin Wschr 1949 317
Lang F Munch med W chr 1956 1572
Szent Gyorgyi A and Bruckner Nature (Lond) 138 1057 (1936)
Zilva S S Biochemic J 31 915 1488 (1937)

Fragliche Vitamine

Berger H H Mschr Kinderheilk 98 433 (1950) — Buhl H Munch med Wschr 1940 1130
Euler H v zit nach Stepp u Mitarb (Z) S 325
Goetsch W Österr zool Z 1 46 (1946)
Kollath W Z inn Med 2 31 (1947) — Die Vollwertigkeit der Nahrung und ihre Bedeutung fur Wachstum und Zellersatz Stuttgart Wissensch Verlagsbuchhandlung 1950
Langsfeld W Munch med Wschr 1951 1161
Pototschnig H Med Klin 987 (1951)
Ulrich G Dtsch med Wschr 1952 1477

Schlußkapitel

Altenburger Klin Wschr 1936 1129
Emerique zit bei Stepp u Mitarb Z S 34
Gyorgyi St Dtsch med Wschr 1939 852 1934 15 656 1937 1789
Scheunert A Naturwissenschaften 297 (1940) — Schroder H Klin Wschr 1934 553 1935 484 — Munch med Wschr 193 1942
Verzár F Schweiz med Wschr 1939 538 — Z Hormonforsch 9 242 (1939)

IV Ernahrungsregime

In den bisherigen Abschnitten dieses Buches wurden die einzelnen Nahrstoffe getrennt nach ihrem Wesen ihrer Bedeutung und ihren Aufgaben und zuletzt auch ihre innige Abhangigkeit voneinander behandelt Die Gesamtheit der Nahrstoffe macht die Nahrung aus Sie in zweckmaßigster Menge und Anordnung dem Menschen darzureichen ist die Aufgabe des Hygienikers und Arztes Diejenige Nahrung ist die optimale die beim gesunden Menschen Leben Wachstum und Gesundheit sowie ein Hochstmaß von korperlichem Wohlbefinden und Leistungsfahigkeit ermoglicht und beim Kranken außerdem noch gewisse Sonderaufgaben

Tabelle 6. Ernährungsregime und Kostmaß

[illegible]	Arbeitsleistung	Eiweiß	Kohlehydrate	Fett	Bruttocalorien	Bemerkungen
Voit (1881)	Mittlere Arbeit oder Carmsonsche Kost	118 g — 15,5% der Calorien 1 g/kg	500 g etwa 66% der Calorien 4?0 g	56 g = 8,5% der Calorien	3055 Cal / 400 Cal	Fettfrage wurde offen gelassen; berechnet für einen Menschen von 70 kg Gewicht
[illegible] (1936)	Ruhe	100 g — 13% der Calorien	43 g — 66% der Calorien	78 g — 21% der Calorien	3300 Cal	
Rubner (1876)	Durchschnittsernährung von 40 Millionen Menschen	134,4 g	485 g	79,4 g	3416 Cal	freigewählte Kost; in den Calorien sind noch 47 g Alkohol enthalten
Heidorn und Landbecker [zit. bei J. König (7) S. 1 ?]	Schwedische Arbeiter bei mittlerer Arbeit	168,6 g	631 g	101,1 g	4831 Cal	freigewählte Kost; in den Calorien sind noch 79 g Alkohol enthalten
Heidorn und Landbecker [zit. bei J. König (7) S. 1 ?]	Schwedische Arbeiter bei schwerer Arbeit	1?5 g	4?0 g	1?? g	3?0 Cal	freigewählte Kost
W. O. Atwater [zit. bei König (7) S. 1 ?]	Amerikanischer Arbeiter bei geringer Arbeit	1?5 g	6?0 g	?0 g	?0 Cal	freigewählte Kost
W. O. Atwater [zit. bei König (7) S. 1 ?]	Amerikanischer Arbeiter bei schwerer Arbeit					
W. O. Atwater [zit. bei König (7) S. 1 ?]	Amerikanischer Arbeiter bei schwerster Arbeit	?00 g	800 g	3?0 g	73?? Cal	freigewählte Kost
Rubner (7)	Beruf als Arzt	1?7 g	6?? g	89 g	36?? Cal	freigewählte Kost
Rubner (7)	Beruf als Diener	116 g	345 g	69 g	? ?Cal	freigewählte Kost
Rubner (7)	Beruf als Schreiner	131 g	494 g	68 g	3112 Cal	freigewählte Kost
Rubner (7)	Beruf als Bergmann	133 g	634 g	113 g	4080 Cal	freigewählte Kost
Rubner (7)	Beruf als Erntearbeiter	143 g	88? g	104 g	3896 Cal	freigewählte Kost
Rubner (7)	Beruf als Holzknecht	133 g	687 g	?8 g	5??? Cal	freigewählte Kost
B. Schmidt (7)	Deutsche Heeresverpflegung vor dem Weltkriege im Durchschnitt	1?8 g davon ?4 g animalisch	?? g	117 g	4031 Cal	zugemessene Kost im Durchschnitt
Koidzumi	Japanische Heeresverpflegung	1?0 g	6?0 g	30 g	3100—3400 Cal	zugemessene Kost im Durchschnitt in der Garnison; 3600—6000 für das Gesamtpersonal
[illegible] Schenck	Olympiakämpfe 1936	130—?60 g ?D ? ?g ?0 g vegetabil	?0% der Gesamtcalorien 4?0—7?0 g	133—?30 g	?4?—?840 Cal	

Tabelle 26 (Fortsetzung)

Autor	Arbeitsleistung	Eiweiß	Kohlenhydrate	Fett	Bruttocalorien	Bemerkungen
Tageskostsatz vor dem ersten Weltkrieg in Deutschland	Gesamtbevölkerung	92 g	530 g	106 g	3600 Cal	
Deutsche Richtlinien des Institutes für Ernährungsforschung 1938 (H. v. d. Decken)	Erwachsene von 65—70 kg	70—80 g	400—500 g	50—70 g	2400—3000 Cal	
Verzehr des deutschen Volkes 1933—37 nach dem Statist. Jahrbuch f. d. Deutsche Reich 1938, S. 383	Gesamtbevölkerung berechnet pro Kopf und Tag	387 Cal aus Eiweiß	1839 Cal aus Kohlenhydrat	1076 Cal aus Fett	3302 Cal	

welche die jeweilige Krankheit stellt, erfüllt. Für den gesunden Menschen ist die Ernährung in normalen Zeiten, die alle Lebensmittel in ausreichender Menge und zu für jedermann erschwinglichen Preisen anbietet, kein großes Problem. Hunger und Sättigungsgefühl ermöglichen es ihm, instinktiv sicher die für ihn jeweils nötigen Speisen in richtiger Menge und Auswahl zu sich zu nehmen. Dafür braucht er weder Physiologen noch Volkswirtschaftler. Handelt es sich aber um Fragen der allgemeinen Volksernährung und abnorme Zeiten und Ernährungsverhältnisse, so sind gewisse Standardzahlen für die Ernährung wissenschaftlich zu errechnen und zur Anwendung zu bringen.

Es genügt aber nicht, daß die Nahrungsmittel in genügender Menge und richtiger Auswahl beschafft werden. Es ist auch durch eine möglichst hohe Kochkunst erforderlich, sie in der richtigen, schmackhaftesten und bekömmlichsten Weise zuzubereiten, wobei der Geschmack des einzelnen Menschen, besondere Bedürfnisse, Liebhabereien und Aversionen eine wesentliche Rolle spielen. Mehr als auf irgend einem Gebiete des Lebens gibt es auch auf dem Gebiete der Ernährung Modeströmungen und Außenseiter, die besondere Ernährungsregime auch für Gesunde fanatisch verfechten. Sie mögen für sich selbst und ihre Anhänger nach ihren Prinzipien verfahren. Für die Volksernährung im allgemeinen bleibt es in allen Kulturländern bei einer gemischten Kost.

1. Normaler Nahrungsbedarf und Kostmaße

Die Forderungen an Brennwert und Zusammensetzung einer normalen und ausreichenden Kost wurden schon verschiedentlich bei Besprechung des Energiebedarfs und der einzelnen Nährstoffe erwähnt. Es ist aber notwendig, sie noch einmal für die Ernährung als Ganzes zusammenzustellen. Und zwar für den Optimalbedarf, der erst die Aufgaben der Ernährung nach jeder Seite hin ganz erfüllt. Der Minimalbedarf liegt meist erheblich tiefer, ist aber immer für den Einzelmenschen, der sich oft abweichend verhält, mit einem Risiko behaftet, zumal bei besonderen Belastungen aller Art.

Die erste Hauptaufgabe der Nahrung ist, wie schon früher auseinandergesetzt, eine calorische. Es müssen die zur Aufrechterhaltung des Lebens und seiner Erfordernisse notwendigen Energien zur Verfügung gestellt werden.

Da die Hauptnahrstoffe und Kraftspender Eiweiß Kohlenhydrate und Fette sich gemaß Rubners Isodynamiegesetz nach ihrem Brennwert vertreten ist die Rechnung erleichtert Das erste bekannte Kostmaß stammt von Rumford aus dem Jahre 179 , und betrifft bayerische Soldaten Es ent pricht ziemlich weit gehend dem spateren Kostmaß von Voit Die *Hygienekommission des Volker bundes* hat 1936 fur den gesunden erwachsenen Menschen ohne *berufliche Belastung* einen durchschnittlichen Minimalbedarf von 2400 Brutto Cal angegeben Dazu kommen bei leichter Arbeit 75 bei mittlerer bis 1 0 bei schwerer 300 und bei ehr schwerer uber 300 Cal pro Arbeitsstunde als Berufszuschlag bei schwerster Arbeit sind es im ganzen 4500—4800 Das amerikanische Nutrition Board rechnet gleich falls 4500 fur Schwerstarbeiter Der tatsachliche Verzehr des deutschen Volkes pro Einwohner unabhangig ob gesund oder krank ob Saugling Kind Leicht oder Schwerarbeiter betrug 1937 in einem noch einigermaßen normalen Friedensjahre 3300 Cal Diese Zahl deckt sich ziemlich genau mit dem Wert von 3370 Cal den Rubner als Durchschnittsverzehr von 470 Millionen Kulturmen chen fur eine Person von 70 kg berechnet hat Rubners Berechnungen sind von den verschie densten Seiten so von Mielck Hahn Flossner und Ziegelmayer angegriffen worden Letzterer hat ihm vor allem vorgeworfen daß er uber unzureichende stati tische Unterlagen verfugte und nur Lander untersucht hat Es lohnt sich aber nicht hier auf die Kritiker einzugehen da die Unterschiede in den ver schiedenen Erhebungen doch nur recht gering sind In den Angaben fur die euro paischen Landergruppen von Mielck schwankt der Tagesverbrauch zwischen 3148 (in Nordeuropa) und 2490 (Sudeuropa) eine Differenz die auf Klima Korpergroße und Arbeitsleistung zuruckgefuhrt wird

Das beruhmte Kostmaß von C Voit (1881) fordert fur einen durchschnittlichen Arbeiter mit 8—10 Arbeitsstunden taglich oder einen Soldaten mit Garnisons dienst 305 Cal mit 118 g Eiweiß 500 g Kohlenhydraten und 56 g Fett

In der vorhergehenden Tab 3 ind einige der am be ten fundierten Kostmaße hinsichtlich ihrer Angaben fur Eiweiß Kohlenhydrate Fette und Calorien pro Tag zusammengestellt

Die letzte Zeile des ersten Ab chnittes zeigt vor allem den enorm hohen Eiweiß bedarf der Olympiakampfer 1936 Die Schwankungen der Zahlen sind dadurch bedingt daß Kolf seinen Berechnungen die Werte fur die Gesamtkuchenver pflegung welche die Verwaltung des Norddeutschen Lloyds lieferte zugunde legte Nur die Hoch twerte gelten fur die Kampfer selbst

Bei Carpenter Konig Ti k Rubner u a finden sich weitere Beispiele Betont sei daß selbst schwerste korperliche Arbeit bei ausreichenden Calorien den Eiweißbedarf an sich nicht erh ht Das i t auch nicht im Eiweißminimum der Fall

Das folgende sehr instruktive Diagramm (Abb 9) von Lusk zeigt in einem vergl ichenden Bil le den Calorienbedarf von Arbeitern verschiedenster Art fur verschiedene K perl ngen und Gewichte

Die nach C Ti k angefuhrten Zahlen sind naturlich nur Mittelwerte gewonnen an einer kleineren oder gr ßeren Menge von Einzelpersonen Will man fur den Einzel men chen den Nahrungsbedarf fest tellen so geht man am besten vom Grund umsatz aus der si h fur das jeweilige Geschlecht Alter Korperlange und Gewicht aus den Harris Benedictschen Tabellen (Anhang des Buches) innerhalb einer Fehlergrenze n 1 durch Additi nvon Zahlen ersehen läßt oder respirat ri ch direkt be timmt und Zu hesem Nettocal rienwert ist fur di spezifisch-dynamische Wirkun I r Nahrung ein Zuschlag von 10 o hinzuzufug n Der Hauptzu chlag fur die Mu k ltatigk it der I nach Au maß und Art d r korperlichen Arbeits lei tung sehr vers hieden i t läßt sich al gesehen v n ganz bes n lers ang legten

Tabelle 27 *Vergleich zwischen Brutto- und Netto-Zufuhr nach* NEUMANN-KÖNIG

Art der Zufuhr	Eiweiß	Kohlenhydrate	Fett	Calorie
Rohnahrstoffe	10[illegible] g	466 g	63 g	[illegible]891 Cal
Verdauliche Nahrstoffe	89 6 g	432 g	56 7 g	26[illegible]0 Cal
Differenz	— 1[illegible] 4 g	— 34 g	— 6 3 g	— [illegible]41 Cal
Differenz in Prozent	14 7 %	7 3 %	10 %	8 3 %

Respirationsversuchen niemals exakt angeben Zu approximativen Feststellungen genugen aber die Angaben von ATZLER fur zahlreiche Berufe auf S 26 oder weniger zuverlassig die Zuschlage wie sie die Hygienekommission des Volkerbundes empfiehlt /3 der so errechneten Calorien sollen auf die Kohlenhydrate entfallen etwa 15% auf Eiweiß der Rest auf Fett Da das Eiweiß je nach seinem Aminosaurengehalt biologisch einen verschiedenen Wert hat ist es nicht gleichgultig in welcher Form es in der Nahrung zugefuhrt wird 50% sollen *animalisches Eiweiß sein (Fleisch* innere Organe Eier Milch und Milchprodukte) Die Addition der Werte fur Grundumsatz spezifisch dynamische Wirkung und Muskeltatigkeit ergibt den Nettobedarf fur den betreffenden Menschen Er wird naturlich nicht gedeckt durch die gleiche Menge von Calorien in der Nahrung sondern eine um etwa 10% hohere die Rohcalorienzufuhr da die Nahrstoffe nicht quantitativ resorbiert und ausgenutzt werden

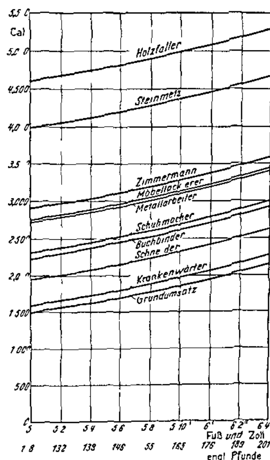


Abb 9 Täglicher Calorien ufw d eines 8 Std tätigen Arbeiters in den vers hi d nsten Berufen

Die Unterschiede zwischen Brutto- und Nettozufuhr sind aus folgender etwas von mir abgeanderten Tab 27 von NEUMANN KÖNIG gut ersichtlich Sie gelten fur einen Mann von 70 kg

Fur die Durchfuhrung der Berechnung des Bedarfs an Calorien Eiweiß Kohlenhydraten und Fetten sei folgendes Beispiel fur einen 70 kg schweren Schreiner gegeben

Grundumsatz	1800 Cal
Bruttobedarf (= + 10%)	3058 Cal
davon 15 % = 459 Cal = 115 g Eiweiß	
davon 66 6 % = 2038 Cal = 509 5 g Kohlenhydrate	
davon 18 4 % = 561 Cal = 62 3 g Fett	

Fur praktische Zwecke der Volksernahrung wird es nur selten notig sein solche Rechnungen fur eine Einzelperson durchzufuhren *Dafur* genugen meist die Durchschnittsangaben in der Tab 28

Tabelle 23

Nahrungsmitteldurchschnittstabelle berechnet auf Grund der Angaben des Statistischen Reichsamtes und Reichsgesundheitsamtes (191.)

In 100 g genießbarer Rohware sind im Durchschnitt enthalten

	Eiweiß g	Fett g	Kohlenhydrate g	Calorien		Eiweiß g	Fett g	Kohlenhydrate g	Calorien
I Fleisch und Innereien usw									
Fl isch mittelfett	13 ,	16 6	0 °	°11	Speck geräuchert	9	7° 8	—	714
Innereien (Herz Le ber Niere Milz Zunge Hirn)	15 9	4 8	1 0	114	Ent Fleisch	12	4 0	—	111
Corned Beef	2	6 .,	—	15	Gan Flei ch	11	31 .,	—	366
Schinken g räuchert	21 9	1 9	—	°03	Huhn	17 0	4 0	—	10"
					Ha e Reh	11 6	1	—	90
					Wurst (i D)	14 8	27 8	0 9	3 0
II Fische Schaltiere u a									
Seefische (i D)	8 8	1,2	—	47	Fisch fau eware (i D)	14,3	10 5	0 .,	1.8
Süßwasserfische (i D)	7 3	° 4	—	°					
III Eier									
Huhnerei (100 g = etwa ? Stück)	1°3	10 7	0,5	15	E gelb 1 Stück	3,5	5 3	0 1	64
					Eiweiß (Eiklar) 1 St	3 4	—	—	15
IV Milch und Milchprodukte									
Kuh und Ziegenmilch	3,2	3 ,	4 8	6	Magermilch	3 7	0 1	4,8	36
Frauenmilch	1 9	3 6	6 3	68	Kondensierte Milch (ohne Zuckerzusatz)	8 0	9,3	10 9	164
Rahm mittelfett	3 5	°0	3 .,	21.					
Käse									
Quark	1 4	0 1	4 0	94	Käse (i D) außer Quark	°9 3	°0 3	2,.,	310
V Fette									
Butter	0 9	80	—	751	Rindertalg	—	99 3	—	925
Margarine	0 5	80 0	0 4	80	Schweineschmalz				
Öl	—	99.,	—	9 .,					
VI Mehl Brot Cerealien Leguminosen Suppenpräparate Hefe									
Weizen Roggen Hafer Gersten Grünkern Buchweizen Mais (Mondamin) Hirse mehl (i D)	9 6	1	4	3.0	Suppenerzeugnisse	13 "	8,2	54.,	3.6
Reis (geschält)	5	0.,	77,8	3.6	Vollsojamehl	4 5	19 3	°4 3	4.0
Normal Weizenbrot Weizenbrot (Ausmahlung 80) Roggenbrot (Ausmahlung 80 o) (i D)	7..	1 0	.0 .,	°48	Kommißbrot Schrotbrot (Grahambrot) Pumpernickel	6 6	1 0	.1	48
					Semmel (i D)	11 4	1,8	"3 "	386
					Knäckebrot	19 6	1 0	"5 9	360
					Makkaroni Spaghetti	°1 7	1 0	2	333
					Hülsenfrüchte getr	.2 0	3 0	., "	318
					Nährhefe (trocken)				
VII Zucker Kakao Schokolade									
Rübenzucker	—	—	99 8	409	Kakaopulver	19 0	14 0	51 0	413
Honig	0 4	—	81	333	Schokolade	6 9	6 0	6..	.2.
Kunsthonig	—	0,2	73 4	30"					
VIII Gemüse									
Kartoffeln	1,5	0 °	16 3	"3	Gemüsekonserven (i D)	1 6	0,2	4 "	29
Gemüse frisch (i D)	1 4	0,2	4 1	24	Trockengemüse	16,.	1 8	.0,2	°°0

Tabelle 28 (Fortsetzung)

	Eiweiß g	Fett g	Kohlenhydrate g	Calorien		Eiweiß g	Fett g	Kohlenhydrate g	Calorien
IX Obst									
Apfel Birne	—	—	13	[illegible]0	Frischobst (i D)	0 6	0 84	1? 4	57
Aprikose Pfirsich Sauerkirsche	1	—	9	40	Sudfruchte	0 7	1 6	10 8	53
Kirsche Mirabelle Zwetschge	1	—	12	50					
Pflaume Reineclaude	1	—	13	60	Hartschalobst				
Brombeere Heidelb Himb Johannisb Preißelbeere	1	—	6—7	30	m Schale	9 7	30 6	6 1	349
					ohne Schale	19 4	57 9	10 2	656
					Getrocknetes Obst (i D)	4 9	0 9	60 3	[illegible]69
Erdbeere rote Johannisb Stachelbeere	—	—	10	40	Obstkonserven (i D)	0 5	0 33	20 9	91
Weintraube	—	—	17	70	Marmeladen	0 7	—	65 2	274

	Alkohol g	Extrakt g	Calorien		Alkohol g	Extrakt g	Calorien
X Getranke							
Bier (Stammwurze 12°)	3 5	4 5	20	Deutsche Weißweine deutsche Rotweine Bordeaux	7 6	0 1	85
Kognak Weinbrand Kirschwasser u ä	40—42	—	280—300	Schaumwein Sekt	9 8	5 9	51
Rum	*60*	*1*	*420*	*Sudweine*	*11 7* bis 16 2	*4 1* bis 20 6	*24—140*
Likor	28—42	28—44	300—440				

Nur Zucker Öl und Schmalz sind reine Nahrstoffe im ubrigen enthalten alle Nahrungsmittel neben Wasser die Hauptnahrstoffe in wechselnder Menge und Zusammensetzung Um zu erfahren wie dem Organismus die notwendigen Mengen an Eiweiß Kohlenhydraten und Fetten zugefuhrt werden konnen muß man sich der Nahrungsmitteltabellen bedienen Aus aller Welt besonders aus Deutschland und Amerika liegt ein gewaltiges Analysenmaterial unserer Nahrungsmittel vor Vergleicht man die darauf basierten Tabellen der verschiedensten Autoren so ist man erstaunt wie gewaltig oft die Angaben differieren Das hangt nicht mit der Methodik zusammen denn die ist relativ einfach und sehr zuverlassig sondern hat biologische Grunde Die Zusammensetzung der pflanzlichen Nahrungsmittel ist weitgehend abhangig von Klima und Bodenbeschaffenheit vor allem von Qualitat und Quantitat der in ihm enthaltenen Nahrstoffe Gute und Gehalt der animalischen Nahrungsmittel wird ihrerseits beeinflußt von der Ernahrung und dem Ernahrungszustande der betreffenden Tiere Je abnormer die Ernahrungsverhaltnisse von Pflanzen und Tieren sind um so weiter werden die Zahlen *von dem Mittelwerte der Norm abweichen Vor allem galt das fur die chro*nische schwerste Unterernahrung von Pflanzen und Tieren in den Jahren nach dem zweiten Weltkriege

Der oben stehenden etwas *zusammengezogenen Tabelle 28* sind die außerordentlich sorgfaltig zusammengestellten Zahlen des Statistischen Reichsamtes in Verbindung mit dem Reichsgesundheitsamt von JACOBS u FLOSSNER 1943 zugrunde gelegt

Es folgt die sehr ausfuhrliche große Tab 29 von H GLATZEL [Hdb inn Med 4 Aufl Bd VI S 665 (1954)]

Tabelle 09. Nahrungsmittteltabelle (nach H. GLATZEL)

100 g	Cal	Eiweiß g	Fett g	[illegible] g	A (Carot.) mg	B_1 mg	C mg	D	Koch[illegible] mg	Kalium mg	Eisen mg	C[illegible] mg	[illegible] mg	Wasser g
Ungeschältes ganzes Korn von Weizen	349	12	°	69	(0 ~0)	0 4 0	ß	ß	10	—	—	—	—	13
Roggen	344	11	2	69	(—)	0 3°0	ß	ß	—	—	—	—	—	13
Gerste	339	10	2	69	(0 001)	0 44~	ß	ß	—	—	—	—	—	13
Hafer	336	10	~	60	—	0 10	ß	ß	—	—	—	—	—	13
Buchweizen	313	11	3	9	—	0~00	ß	ß	5~	1~~		111	6~	13
Reis rot	3	5	1	71	(0 034)	0 1~0	ß	ß	19	—	—	—	—	13
Mais	362	9	4	69	(0 3~0)	0 ~0	ß	ß	—	—	—	—	—	1
Mehle														
Roggen Type 610	3~1	5	0	~0	ß	0 0 2	ß	ß	—	—	—	—	—	1
Type 99	349		1	8	ß	0 1~0	ß	ß	—	—	—	—	—	1~
Type 1370	3~4	5	~	4	ß	0,2~	ß	ß			—	—	—	15
Roggenbackschrot					ß	0 300	ß	ß	—	4	190	0	—	1
Type 1800	341	9	2	~	ß	ß	ß	ß	—		—	—	—	1~
Weizen Type 405	353	11	1	73	ß	0 0~0	ß	ß	—	8~0	3 8	—		1~
Type 630	360	12	~	71	ß	0 300	ß	ß	—	484	—	41 4		14
Type 1 00	351	13	2	68	ß	0 2~0	ß	ß	~03	31~	~ ~	7	20	10
Gerstengrieß grob	35~	1		69	—	0~~0	ß	ß	03	34	—	7	~0	10
Hafermehl	39~	14	~	6	ß	0 300	ß	ß	~0	13~	—	10	131	14
Haferflocken	39	16	6	66	ß	—	ß	ß	40	—	—			11
Buchweizenmehl	3~5	8	2	~	—	—	ß	ß						13
Grünkernmehl	366	9		6	—	—			66	—	—	—		
Maismehl	36	10	3		(0,2~0)	0 4~0	ß	ß	~4	1~	—	8	41	14
Weizenstärke	35	1	ß	84	ß	ß	ß	ß	68	140	—	1~	11~	10
Maisstärke	3 0	0 6	ß	90	ß	ß	ß	ß	190	—	—		—	16
Echter Sago	313	~	ß	82	ß	ß	ß	ß	30	120	—	2~	6~	13
Polierter Re	3~6	8	0 5	8	ß	ß	ß	ß	790	1 6		~~	141	34
Brote														
Weißbrot f n	~~(		0 ~	~8	ß	0 063	ß	ß	~00	1~~	6		—	39
Grober Weißbrot	4(	~	ß	1	ß	0 ~00	ß	ß	~60	9	—	11	1	1 39
Grahambrot	48	8	ß	~	ß	0 110	ß	ß	—	~00	—	44	1~3	38
Roggenbrot	4~	6	0	~4	ß	0 1	ß	ß	~00	410	—	6~	3~	9
Knäckebrot	34~	11		69	ß	0 1 0	ß	ß	—	111		60	11	4~
Pumpernickel	~30		1	48	ß		ß	ß			—	60	14~	3
Grahambrot	~1	8	1	1	ß	0 ~~0	ß	ß						
Kartoffel	90	~	ß	21	(0 03)	0 1~3	13 000	ß	6~ 4	~0 400	0	16	1~9	~3
Salat			ß	1~								~~	1	1~0
Tomaten				~	(0 013)	0 0~0	10 000	—	60	100	1 0	30	31	~0
Rote Rübe	34	1	ß	9	(~ ~00)	0 0	6 0~	—	60	410	0 ~	~~	41	~~
Möhre	40	1	ß	11	ß	0 03	~8 000	—	~0	—	0	—	—	
Tomate	6~	4	ß									1~		

Tabelle 29 (Fortsetzung)

100 g	Cal	Eiweiß g	Fett g	Kohlenhydrate g	Vitamin A (Carotin) mg	Vitamin B mg	Vitamin C mg	Vitamin D γ	Kochsalz mg	Kalium mg	Eisen mg	Calcium mg	Phosphor mg	Wasser g
Schwarzwurzel	69	1	1	15	∅	0 075	5 000	—	50	240	—	45	107	80
Sellerieknolle	4	1	∅	9	(0 010)	0 0 5	7 00	—	2 0	740	—	8	53	8
Meerrettich	80	3	∅	16	—	0 055	0 000	—	26	422	—	97	6	7
Rettich	43	2	∅	8	(0 003)	0 080	23 000	—	120	320	—	9	5	87
Kohlrübe	38	1	∅	7	(0 190)	0 060	28 000	—	50	214	—	33	45	89
Pastinake	70	1	1	15	(0 030)	0 200	20 000	—	49	385	—	47	62	81
Zuckerrübe	82	1	∅	19	∅	—	—	—	57	316	—	31	38	80
Spinat	20	2	∅	2	(8 500)	0 080	44 000	—	210	745	3 0	59	165	93
Sauerampfer	16	2	1	∅		—	30 000	—	112	740	—	39	3	9
Rhabarber geschält	16	1	∅	3	∅	∅	14 000	—	53	222	—	42	37	95
Grünkohl	71	5	1	10	(7 400)	0 200	87 000	—	98	474	2 2	81	116	81
Weißkohl	25	2	∅	4	(0 890)	0 075	0 000	—	9	475	—	50	9	9
Sauerkraut	5	1	∅	3	(0 01)		15 000	—	730		—	—	—	91
Wirsing	36	3	1	5	(0 030)	0 130	42 000	—	12	236		41	45	90
Kopfsalat	16	1	∅	2	(1 300)	0 050	8 000		130	75	0 5	10	41	9
Endivie	19		∅	3	(1 200)	0 054	13 000		276	38	—	103	16	94
Gartenmelde	15		∅	1	(1 730)		68 0 0	—	—	—	—		—	94
Lauch	41	3	∅	7	(0 030)	0 120	22 000		8	254	—	57	57	88
Spargel geschält	19	2	∅	2	∅	0 0 5	25 000	—	69	164		13	3	94
Zwiebel	4	1	∅	9	(0 025)	0 0 0	9 000		45	130	—	31	24	88
Gurke geschält	8	1	∅	1	(Spur)	0 040	6 000		61	174	—	20	23	98
Kürbis	3	1	∅	7	(0 160)	0 045	9 000	—	28	67		3	60	90
Melone	30	1	∅	6	—	0 036	13 000	—	14	7		11	3	[illegible]
Tomate	26	1	∅	4	(250)	0 060	24 000	—	110	270	—	43	41	93
Erbse grün	*83*	*7*	*1*	*12*	*(0 10)*	*0 190*	*21 000*	*∅*	*60*	*320*	*1 3*	*33*	*1 5*	*8*
Schnittbohne grün	38	3	∅	6	(0 550)	0 100	15 000	∅	100	215	2 3	4[illegible]	23	89
Erbse gelb	330	23	2	53	(0 110)	—	0 00	—	100	810	7 8	83	3 7	14
Weiße Bohne	315	26	2	47	—		0 500	—	93	1080	—	110	53	14
Linse	41	26	2	53	(0 1 0)		1 000	∅	138	525	—	82	88	1
Sojabohne	428	33	17	8	(0 130)	0 340	20 000	—		380	—	—	—	10
Soja Kraftmehl	448	40	20	24	—	0 1 5		—	1	380		164	560	11
Entfettetes Sojamehl	3 8	52	1	26	— +	—	—	—	—		—	—	—	1

Tabelle [illegible] (Fortsetzung)

100 g	Cal	Eiweiß g	Fett g	Kohlehydrate g	Vitamin A (Carot.) mg	B₁ mg	C mg	D γ	Kochsalz mg	Kalium mg	Eisen mg	Calcium mg	Phosphor mg	Wasser g
Pfifferling frisch	30	3	Ø	4	( )	0 0[illegible]0	[illegible]00	8,30	40	340	—	7	43	91
Steinpilz frisch	47	[illegible]	Ø	5	( )	—	2 [illegible]00	8,30	36	580	—	27	112	87
Steinpilz getr.	31	3	3	3[illegible]	(—)	—	—	—	[illegible]50	—	—	—	—	13
Trockenhefe	316	48	4	17	(0 110)	[illegible] 000 bis 7 000	Ø	Ø	–	–	18,2	0 9	1,[illegible]	10
Apfel frisch	59	Ø	Ø	13	(0 016)	0 0[illegible]0	5 900	Ø	2	[illegible]0	0,3	8	10	84
Birne frisch	[illegible]0	Ø	Ø	14	(0 014)	0 0[illegible]	3 000	Ø	31	14[illegible]	—	16	2[illegible]	83
Pflaume ohne Kern	[illegible]	1	Ø	17	(0 0[illegible]0)	0 100	5 000	Ø	2	2[illegible]0	—	13	2[illegible]	80
Kirsche ohne Kern	[illegible]	1	Ø	16	(0 [illegible]5)	[illegible]	[illegible] 00	Ø	100	68	—	16	19	8[illegible]
Apfelsine ohne Schale	61	1	Ø	13	(0 1[illegible])	0 060	50 000	Ø		190	0 4	148	4[illegible]	8[illegible]
Citrone ohne Schale	3	1	Ø	8	(0 1 0)	0 000	4[illegible] 000	Ø		4[illegible]6	—	130	[illegible]0	83
Banane ohne Schale	100	1	Ø	[illegible]3	(0 1 0)	0 00[illegible]	10 000	Ø	[illegible]00	66	—	16	43	[illegible]4
Pampelmuse ohne Schale	45	1	Ø	[illegible]	±	0 0 0	50 000	Ø	—	361	0,3	—	—	[illegible]6
Erdbeere frisch	4[illegible]	1	Ø	8	(0 000)	Spur	[illegible]8 000	Ø	23	10[illegible]		29	38	8[illegible]
Himbeere frisch	40	1	Ø		+	0 0[illegible]0	[illegible]3 000	Ø	3	178		[illegible]0	46	84
Johannisbeere rot frisch	4[illegible]	1	Ø	8	—	0 0 0	[illegible]6 000	Ø	[illegible]	110		9	10	84
Stachelbeere rot	4	1	Ø	9	+	0 1[illegible]0	30 000	Ø	2	[illegible]		10	3[illegible]	86
Heidelbeere rot	[illegible]6	1	Ø	1[illegible]	(0 830)	—	6 [illegible]00	Ø	8	31		13	[illegible]	84
Weintraube rot	[illegible]9	1	Ø	18	(0 01[illegible])	0 00[illegible]	2 [illegible]00	Ø	2	4[illegible]0		33	74	[illegible]9
Hagebutte rot	131	4	Ø	[illegible]	(0 000)	—	400 000	Ø	–	—		—	—	[illegible]
Ebereschenfrüchte rot	84	[illegible]	Ø	1[illegible]	—	—	[illegible] 000	Ø		—		—	—	[illegible]
Apfel getrocknet	[illegible]1	1	1	[illegible]	—	—	0 300	Ø	20	—		—	—	31
Pflaume getrocknet ohne Kern		2	1	6	(0 [illegible]00)	—	0 [illegible]00	Ø	[illegible]1	—		—	—	[illegible]
Aprikose getrocknet ohne Kern	[illegible]8	4	Ø	[illegible]6	(100)	—	[illegible] 000	Ø	[illegible]8	—		—	—	33
Dattel getrocknet ohne Kern	31[illegible]		1	[illegible]3	(0 [illegible]00)	0 045	Ø	Ø	[illegible]10	6[illegible]0		[illegible]3	[illegible]0	19
Feige getrocknet	[illegible]0	3	1	[illegible]	(0 018)	0 0[illegible]0	Ø	Ø	0	9[illegible]0	—	161	116	[illegible]6
Rosine	[illegible]	2	1	66	(Spur)	0 0[illegible]0	4[illegible] 0[illegible]	Ø	1[illegible]0	[illegible]90	—	83	1[illegible]	25
Banane getrocknet ohne Schale	30[illegible]	4	1	63	(0 1 0)		3 [illegible]	Ø	–	—	—	—	—	[illegible]

Tabelle 29 (Fortsetzung)

100 g	Cal	Eiweiß g	Fett g	Kohlenhydrate g	Vitamin A (Carot.) mg	Vitamin B mg	Vitamin C mg	Vitamin D γ	Kochsalz mg	Kalium mg	Eisen mg	Calcium mg	Phosph. mg	W g
Apfelsaft frisch	59	∅	∅	13	(0 046)	0 020	∅	∅	—	—	—	—	—	84
Traubensaft frisch	79	1	∅	18	— / (0 015)	—	1 700	∅	33	210	—	18	2[illegible]	80
Apfelsinensaft frisch	61	1	∅	13	(0 3[illegible]0)	—	49 000	∅	—	—	—	—	—	84
Tomatensaft	14	1	∅	2	— / (0 480)	—	—	—	—	—	—	—	—	9[illegible]
Marmeladen i. D.	2[illegible]0	1	∅	60	—	—	—	—	—	—	—	—	—	40
Pflaumenmus	237	2	∅	55	—	—	—	—	—	—	—	—	—	40
Gelee	310	∅	∅	75	—	—	—	—	—	—	—	—	—	4
Kochzucker weißer Zucker	400	∅	∅	99	∅	∅	∅	∅	0	∅	0 1	∅	∅	∅
Sirup	303	10	∅	65	—	—	—	—	(Spur)	—	6 7	—	—	[illegible]3
Blütenhonig	334	∅	∅	81	—	∅	2 000	∅	(Spur)	—	0 9	—	—	19
Kunsthonig	302	∅	∅	74	—	—	—	—	—	—	—	—	—	[illegible]6
Marzipan	480	8	23	58	—	—	—	—	—	—	—	—	—	10
Walnuß trocken ohne Schale	666	17	59	13	— / (0 540)	0 480	16 700	—	170	44	—	144	410	7
Haselnuß trocken ohne Schale	682	17	63	7	— / (0 265)	0 460	6 000	—	110	6[illegible]0	—	284	356	7
Erdnuß trocken ohne Schale	591	28	4[illegible]	16	— / (0 138)	0 540	—	—	190	580	1 9	146	466	8
Mandel trocken ohne Schale	637	21	53	13	— / (0 175)	0 110	6 500	—	66	830	—	383	4[illegible]8	6
Kastanie frisch ohne Schale	226	6	4	40	—	0 13[illegible]	30 000	—	—	515	—	33	97	47
Olive Fruchtfleisch	417	3	40	9	—	—		—	5	1060	—	—	—	[illegible]6
Butter ungesalzen	78[illegible]	1	80	1	1 140 / (0 734)	∅	6 300	4 00	690	52	0 [illegible]	23	21	18
Butterschmalz	903	∅	97	∅	—	—	—	—	∅	—	—	∅	—	∅
Schweineschmalz	925	∅	100	∅	—	—	—	—	—	35	∅	1	3	∅
Rindertalg	915	1	98	∅	— / (0 18[illegible])	—	0 600	—	—	—	—	—	—	1
Margarine ungesalzen	791	1	85	∅	∅	∅	—	—	100	4	—	3	1	1
Oliven- und Erdnußöl	9[illegible]5	∅	*99*	∅	—	—	—	—	*170*	*185*	—	—	—	∅
Lebertran	928	∅	100	∅	63 000 / 0 02[illegible]	—	∅	1[illegible]00 00	—	—	—	—	—	∅
Rindfleisch ohne Fettgehalt	98	22	1	∅	—	0 170	1 [illegible]00	—	110	276	2 8	1[illegible]	[illegible]4[illegible]	6[illegible]
Rindfleisch fett	307	19	25	[illegible]	—	0 039	—	—	—	—	—	—	—	5[illegible]
Kalbfleisch	145	19	7	∅	0 02[illegible] / 0 025	0 040	—	—	130	320	—	17	[illegible]44	71
Schweinefleisch fett	2[illegible]4	17	20	∅	—	0 740	1 500	—	110	3[illegible]5	—	57	[illegible]29	50
Hammelfleisch	335	17	28	∅	0 [illegible]00 / —	0 180	—	—	170	353	—	15	30	[illegible]4
Kaninchenfleisch fett	220	21	14	∅	—	—	1 900	—	84	398	—	19	55	63

Tabelle ?9 (Fortsetzung)

100 g	Calorien	Eiweiß g	Fett g	Kohlenhydrate g	Vitamin A Car mg	Vitamin B mg	Vitamin C mg	Vitamin D γ	Kochsalz mg	Kalium mg	Eisen mg	Calcium mg	Phosphor mg	Wasser g
							1,200	—		3 6	—	13	?06	4
Pferdefleisch	115	?·	3	1	— 8 4 0	0 460	3.,000	4,.0	140	0.	1?1	3	–3	?2 81
									?00	—	—	)	.8	66
Leber Rind	11.	18	4	3	—	0 180	18 000	—	—)	460	—	—	—	70
Hirn Rind	11.	9	8	ø	—	0 8.	6 600	—	?00	—	—	—	—	—
Zunge Rind	5	16	17	ø	—	0 090	—					8	31	81
Bries Kalb	11.	?7	1	ø					460	.	—			
						ø	3 800		5000	5?3	—	°	13.	49
Blut	—	19	ø	ø	—	0 3..		—	bis ?000			—	—	?9
Schinken roh	3?0	4	21	ø		0 ?90	—	—	1? 0	1.	0 8	6	9	10
Schinken gek	410	?4	31	ø		0,3.0	—	—						
Speck gesalzen	6.	6	68	ø						—	—	—	—	35
Mettwurst (Schwein)	.14	18	40	ø		(0 140)	0 4.(	—	?000 bis 10000	—	—	—	—	4
Bratwurst	?93	13	?6	ø		(0 1 1)		—					—	60
Blutwurst	1)	10	10	0		(0 100) 0 400	—			—	—	—	—	4
										—	—	—	—	17
Leberwurst	38.	16	33	5		(0 4 ?)	0 300			—	—	—	—	?4
Salami	.64	?8	48	ø	—				160	—	—	—	—	6
Hase	100		1	ø	—	—	—		110	—	1 9	11	..3	74
Reh	100	?0		ø	—				140	4 0		—	—	40
Huhn	1 0	19		ø		100	—		?00	—		—	—	?3
Gans	3?	16	30	ø			1? 900		140	—				
Ente	130	?0	5	ø			7 800	—	?0	2?0	1 0	—	—	.
Hering frisch	12.	1.	7	ø		0 ?64 ( )	0 030		1300 00	380	—	—	—	68
Bückling	165	?0	9	ø		0 09. (ø)	0 100	—	1300 00	310	—	—	—	60
Sprotten	.3.	1	15	ø		+ ( )	0 030		.0 0(	390	340	—	3 16.	82
Schellfisch		5	16	1	ø	+ (—)	0 110	—	—		—	—	—	)
Flunder geräuchert	100	.3	1	ø		— 1 600		1 00	—	—	—	—	230 13?	51
Aal geräuchert	30.	18	5	ø		— 0,3.0	0 150	1 000	—	100	?6	—	4 16	?4
Karpfen	140	16	8	ø		— 0 150				—	—	—	—	81
Miesmuscheln Fleisch	8?	10	1	1		0 0.0	0 015	—	++	160	160	0 0?	1?8	01 8
Vollmilch (Kuh)	6?	4	4	5		(0 033)	0 04	1 6.0	0,21	—	14	—	1??	104 8
						0 0? 5		5..00	—	—			—	91
Ziegenmilch	?9	4	4	4		(0 035)	—	6 000	—	—	—		—	91
Schafmilch	109	6		.		—	—	—	—	—	—			
Stutenmilch	41	2	1	5		0 006 (0 00.)	0 043	1 000	—	1?0	1?6		114	6 91
Magermilch	3	4	ø			— (0 01)	0 030	0 600	—	160	131	—	106	9? 91
									—	110	11	—	61	33 9?
Buttermilch	3	4	1	4		—	—	—	—					
Molke süß	?	1	ø	3		0 3?0 (0,3?)	0 060	0 ?00	5 00	130	1?6	—	91	..??
Rahm	1 1	4	10	4										

Tabelle 29 (Fortsetzung)

100 g	Cal	Eiweiß g	Fett g	Kohlenhydrate g	Vitamin A (Carot.) mg	Vitamin B mg	Vitamin C mg	Vitamin D γ	Kochsalz mg	Kalium mg	Eisen mg	Calcium mg	Phosphor mg	Wasser g
Apfelsaft frisch	59	Ø	Ø	13	(0,046)	0,020	Ø	Ø	—	—	—	—	—	84
Traubensaft frisch	79	1	Ø	18	— (0,015)	—	1,700	Ø	33	210	—	18	2	80
Apfelsinensaft frisch	61	1	Ø	13	(0,3[illegible]0)	—	49,000	Ø	—	—	—	—	—	84
Tomatensaft	14	1	Ø	2	— (0,480)	—	—	—	—	—	—	—	—	95
Marmeladen i. D.	[illegible]	1	Ø	60	—		—	—	—	—	—	—	—	40
Pflaumenmus	237	2	Ø	[illegible]	—	—	—	—	—	—	—	—	—	40
Gelee	310	Ø	Ø	7[illegible]	—	—	—	—	—	—	—	—	—	[illegible]4
Kochzucker weißer Zucker	400	Ø	Ø	99	Ø	Ø	Ø	Ø	9	Ø	0,1	Ø	Ø	Ø
Sirup	303	10	Ø	65	—	—	—	—	(Spur)	—	6,7	—	—	[illegible]
Blütenhonig	334	Ø	Ø	81	—	Ø	2,000	Ø	(Spur)	—	0,9	—	—	19
Kunsthonig	302	Ø	Ø	74	—	—	—	—	—	—	—	—	—	8
Marzipan	480	8	23	58	—	—	—	—	—	—	—	—	—	10
Walnuß trocken ohne Schale	666	17	59	13	— (0,540)	0,480	16,700	—	170	44	—	144	410	7
Haselnuß trocken ohne Schale	682	17	63	7	— (0,265)	0,460	6,000	—	110	6[illegible]0	—	284	356	7
Erdnuß trocken ohne Schale	591	28	4[illegible]	16	— (0,138)	0,540	—	—	190	580	1,9	146	466	8
Mandel trocken ohne Schale	637	21	53	13	— (0,175)	0,110	6,500	—	66	830	—	383	458	6
Kastanie frisch ohne Schale	226	6	4	40	—	0,135	30,000	—	—	515	—	33	97	47
Olive Fruchtfleisch	417	3	40	9	—	—		—	[illegible]	1060	—	—	—	[illegible]6
Butter ungesalzen	785	1	80	1	1,140 (0,734)	Ø	6,300	4,00	690	52	0,2	23	[illegible]1	18
Butterschmalz	903	Ø	97	Ø	—	—	—	—	Ø	—	—	Ø	—	Ø
Schweineschmalz	925	Ø	100	Ø	—	—	—	—	—	35	Ø	1	3	Ø
Rindertalg	915	1	98	Ø	— (0,165)	—	0,600	—	—	—	—	—	—	1
Margarine ungesalzen	791	1	85	Ø	Ø	Ø	—	—	100	4	—	3	1	12
Oliven- und Erdnußöl	925	Ø	99	Ø	—	—	—	—	1[illegible]0	18[illegible]	—	—	—	Ø
Lebertran	9[illegible]8	Ø	100	Ø	63,000 — 0,022	—	Ø	1200,00	—	—	—	—	—	Ø
Rindfleisch ohne Fettgehalt	98	22	1	Ø	—	0,170	1,500	—	110	2[illegible]6	2,8	12	24	6[illegible]
Rindfleisch fett	307	19	2[illegible]	Ø	—	0,039	—	—	—	—	—	—	—	55
Kalbfleisch	145	19	7	Ø	0,025 — 0,025	0,040	—	—	130	320	—	17	244	71
Schweinefleisch fett	254	17	20	Ø	—	0,[illegible]40	1,500	—	110	3[illegible]5	—	57	9	50
Hammelfleisch	33[illegible]	17	28	Ø	0,200 —	0,180	—	—	170	353	—	15	230	54
Kaninchenfleisch fett	220	21	14	Ø	—	—	1,900	—	84	398	—	19	255	63

Tabelle 9 (Fortsetzung)

100 g	Cal	Eiweiß g	Fett g	Kohlehydrat g	Vitamin A (Carotin) mg	Vitamin B mg	Vitamin C mg	Vitamin D γ	Kochsalz mg	Kalium mg	Eisen mg	Calcium mg	Phosphor mg	Wasser g
Pferdefleisch	115	[illegible]	3	1	—	—	1 [illegible]00	—	—	3[illegible]6	—	13	06	74
Leber Rind	115	18	4	3	8 400 —	0 460	35 000	4 [illegible]0	140	20[illegible]	1[illegible] 1	3[illegible]	3[illegible]	[illegible]2
Hirn Rind	115	9	8	Ø	—	0 180	18 000	—	90	—	—	—	—	81
Zunge Rind	[illegible]	16	17	Ø	—	0 [illegible]85	6 600	—	[illegible]	466	—	20	68	66
Bries Kalb	115	7	1	Ø	—	0 090	—	—	200	—	—	—	—	[illegible]0
Blut	77	19	Ø	Ø	—	Ø	3 800	—	460	[illegible]	—	8	31	81
Schinken roh	3[illegible]0	4	4	Ø	—	0 3[illegible]5	—	—	5000 bis 7000	573	—	22	135	49
Schinken gek.	410	[illegible]4	34	Ø	—	0 690	—	—		—	2 5	—	—	29
Speck gesalzen	6[illegible]	6	68	Ø	—	0 360	—	—	12 [illegible]0	15[illegible]	0 8	6	9[illegible]	10
Mettwurst (Schwein)	544	18	40	Ø	— (0 140)	0 4[illegible]0	—	—		—	—	—	—	35
Bratwurst	29[illegible]	13	6	Ø	— (0 015)	—	—	—		—	—	—	—	4[illegible]
Blutwurst	[illegible]0	[illegible]0	[illegible]0	[illegible]0	— (0 100)	—	—	—	[illegible]000 bis 10000	—	—	—	—	60
Leberwurst	385	16	33	5	0 400 (0 4[illegible]0)	0 300	—	—		—	—	—	—	42
Salami	564	[illegible]8	48	Ø	—	—	—	—		—	—	—	—	1[illegible]
Hase	100	[illegible]	1	Ø	—	—	—	—	160	—	—	—	—	74
Reh	100	20	2	Ø	—	—	—	—	110	—	—	—	—	[illegible]6
Huhn	120	19	5	Ø	—	[illegible]100	—	—	140	4[illegible]0	1 9	11	[illegible]5	74
Gans	36[illegible]	16	30	Ø	—	—	12 900	—	200	—	—	—	—	40
Ente	130	[illegible]0	5	Ø	—	—	7 800	—	140	—	—	—	—	73
Hering frisch	1[illegible]	15	7	Ø	0 064 (—)	0 030	—	1300 00	270	[illegible]0	1 0	—	—	7[illegible]
Buckling	165	20	9	Ø	0 09[illegible] (Ø)	0 100	—	1300 00	380	—	—	—	—	68
Sprotten	3[illegible]	[illegible]1	15	Ø	+ (—)	0 030	—	250 00	310	—	—	—	—	60
Schellfisch	75	16	1	Ø	+ (—)	0 110	—	—	390	340	—	23	165	[illegible]
Flundern geräuchert	100	23	1	Ø	—	—	—	—	—	—	—	—	—	72
Aal geräuchert	30[illegible]	18	25	Ø	1 600 —	—	1 700	—	—	—	—	30	13	51
Karpfen	140	16	8	Ø	0 380 —	0 190	1 000	—	100	[illegible]6[illegible]	—	42	16	74
Miesmuschel Fleisch	8[illegible]	16	1	1	0 180 —	0 015	—	++	—	—	—	—	—	81
Vollmilch (Kuh)	67	4	4	5	0 060 (0 033)	0 04[illegible]	1 6[illegible]0	0 [illegible]1	160	160	0 07	1[illegible]6	94	87
Ziegenmilch	69	4	4	4	0 068 (0 03[illegible])	—	5 500	—	—	145	—	129	104	87
Schafmilch	109	6	7	5	—	—	6 000	—	—	—	—	—	—	81
Stutenmilch	41	2	1	5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	91
Magermilch	37	4	Ø	5	0 006 (0 00[illegible])	0 043	1 000	—	180	196	—	114	6[illegible]	91
Buttermilch	37	4	1	4	— (0 01[illegible])	0 030	0 800	—	160	151	—	106	98	91
Molke süß	[illegible]6	1	Ø	5	—	—	—	—	110	11	—	61	33	94
Rahm	1[illegible]4	4	10	4	0 3[illegible]0 (0 3[illegible]0)	0 060	0 900	5 00	130	1[illegible]8	—	91	5[illegible]	82

Tabelle 29 (Fortsetzung)

100 g	Cal	Eiweiß g	Fett g	Kohlenhydrate g	Vitamin A (Carot.) mg	Vitamin B mg	Vitamin C mg	Vitamin D γ	Kochsalz mg	Kalium mg	Eisen mg	Calcium mg	Phosphor mg	Wasser g
Vollmilchpulver	504	25	27	37	0 171 (0 223)	0 250	1 800	—	—	—	0 17	—	—	5
Kondens. Milch ohne Zucker	164	8	9	11	+	0 150	1 900	—	130	293	—	—	—	70
Quark	90	16	1	4	— +	—	1 100	—	250	175	—	63	194	77
Magerkäse ungesalzen	205	37	6	ø	(—) 1 000	0 050	1 000	—	560	515	0 57	112	367	40
Rahmkäse ungesalzen	315	17	26	1	(—) 2 380	0 055	1 000	—	200	230	—	—	—	50
Hühnerei 100 g (1 Ei = 45 g ohne Schale)	166	13	12	1	(2 580)	0 090	ø	10 00	210	154	2 7	68	224	74
Weißei 100 g (1 Weißei = 30 g i. D.)	58	12	ø	1	ø	ø	ø	ø	310	163	ø	38	2[illegible]	86
Gelbei 100 g (1 Gelbei = 15 g i. D.)	*362*	*16*	*32*	ø	1 190 (1 290)	0 270	ø	*30 00*	*46*	*136*	*7 2*	*136*	*565*	*51*
1 Gänseei (nicht 100 g!)	269	20	20	ø	—	—	ø	—	—	—	—	—	—	71
1 Entenei (*nicht 100 g!*)	*114*	*8*	*9*	ø	*(0 120)*	*0 180*	ø	—	—	—	—	—	—	*70*
Volleitrockenpulver	544	38	42	ø	—	—	ø	2[illegible] 00	—	—	—	—	—	7
Kakao wenig *entölt*	*465*	*22*	27	31	—	ø	—	*300 00*	*53*	980	—	81	86[illegible]	6
Kochschokolade	536	7	28	62	—	—	—	—	200	45	—	36	185	1
Milchschokolade	575	9	35	53	—	—	—	—	200	260	—	204	14	1
Pralinen	450	3	15	73	—	—	—	—	—	—	—	—	—	8
Kaffeebohnen geröstet	204	14	14	4	—	—	—	—	46	162	—	139	183	3
Tee	173	24	8	—	—	—	—	—	13[illegible]	1480	—	464	3[illegible]0	9

100 g	Cal	Extrakt g	Alkohol g	Kohlenhydrat g	Vitamin A (Carot.) mg	Vitamin B mg	Vitamin C mg	Vitamin D γ	Kochsalz mg	Kalium mg	Eisen mg	Calcium mg	Phosphor mg	Wasser g
Apfelwein	52	3	4—5	1	—	—	ø	—	10	66	11	11	6	—
Deutsche Weine i. D.	62	2	7—8	ø	—	—	ø	—	7	63	—	9	18	—
Malaga	163	22	12—13	18	—	—	ø	—	—	166	*2*	7	19	—
Sekt trocken	81	2	10	1	—	—	—	—	4	122	(Spur)	(Spur)	20	—
Kognak	336	—	48	ø	—	—	ø	—	—	—	—	—	—	—
Benediktiner	403	—	39	33	—	—	ø	—	—	—	—	—	—	—
Bier	45—70	5	3—5	5	—	0 009	ø	—	15	86	1	6	42	—

Die Zahlen der Tabelle 28 sind absichtlich etwas summarisch gehalten da sie nur zur Orientierung dienen sollen Hinsichtlich aller detaillierteren Angaben sei auf die eingehenden Nahrungsmitteltabellen von KÖNIG SCHALL MCLESTER u. a. verwiesen Am eingehendsten und umfassendsten ist die obige große Tab 29 von H GLATZEL

Um fur Deutschland eine einheitliche Berechnung wenigstens fur die Calorien durchzufuhren hat der *allierte Kontrollrat* im April 1947 fur die wichtigsten Lebensmittel folgende Werte pro 100 g festgesetzt

Fleisch	160 Cal	Quark	140 Cal	Suppenerzeugnisse	350 Cal
Frischfisch	140	Brot	4[illegible]	Puddingpulver	601
Eier	140	Weizenmehl	357	Frischgemuse	20
Trockenei	560	Roggen	249	Trockengemuse	357
1 l Vollmilch	530	Nahrmittel	350	Gemusekonserven	35
1 l Magermilch	340	Hulsenfruchte	350	Erdnusse	601
Trockenmilch	100	Zucker	400	Apfelmus	80
Fett	720	Kakao	329	Obstkonserven	2[illegible]0
Hartkase	56	Schokolade	516	Marmelade	250

Vergleicht man diese Angaben mit den Zahlen der anderen Tab 28 u 29 so bestehen auch hier wieder zum Teil sehr erhebliche Differenzen besonders beim Fisch Wie Analysen von HARMSEN zeigten sind mit Ausnahme der Trockenmilch alle Calorienwerte zu hoch angesetzt fur Fisch und Fleisch sogar um 100% So kam es daß z B in der 102 Periode in der britischen Zone statt der amtlichen 931 7 Cal de facto nur 818 3 Cal dem Normalverbraucher zur Verfugung standen

Wahrend wir hinsichtlich des menschlichen Bedarfs an Calorien und den 3 Hauptnahrstoffen genugend orientiert sind ist unsere Kenntnis vom Bedarf an Mineralstoffen noch recht luckenhaft insbesondere gilt dies fur die sogenannten Spurenelemente mit Ausnahme von Eisen und Jod Diese Mangel sind praktisch von keiner sehr großen Bedeutung da im allgemeinen mit der Zufuhr der die Hauptnahrstoffe enthaltenden Nahrungsmittel auch der Mineralbedarf genugend gedeckt ist In der folgenden Tabelle 30 sind die bisher in der Literatur gemachten Angaben fur die wichtigsten Mineralstoffe zusammengestellt

Tab ll 30 *Mineralbedarf des menschlichen Organismus*

	Na Cl	C	P säure	Kalium	Mg	S	Fe	Cu	J
Taglicher Bedarf in g	10–15 minimal 2–3	1 0–1 5 minimal 0	4 47 = 0 1–1 2 P	4 4	0 6 minimal 0 2	0 6 0 –0 [illegible]6	159 minimal 0 06–0 07	0 1	0 15–0 3

Durchschnittswerte lassen sich eben nicht geben

Auch der Wasserbedarf des Menschen stellt fur die Praxis der Ernahrung kein Problem dar da die Nahrungsmittel meist selbst und jedenfalls bei ihrer Bereitung genugende Wassermengen enthalten Einfach und zweckmaßig ist die Berechnung 1 cm³ Wasser pro 1 Cal Das ist eine gute Bezugseinheit da sie die außerordentlich starke Abhangigkeit der aufgenommenen Wassermenge von der Nahrungszufuhr zum Ausdruck bringt

Eine Sonderfrage ist die ob die in der Nahrung enthaltene und bei ihrer Verbrennung entstehende Wassermenge den Bedarf deckt d h ob noch eine Extrazufuhr in Form von Flussigkeit stattfinden soll Diese Frage ist fur die meisten Menschen zu bejahen da sich ein Durstgefuhl einstellt wenn sie lediglich auf das Wasser in der aufgenommenen Nahrung angewiesen sind doch gibt es auch Menschen die ohne Beschwerden und Beeintrachtigung ihres Gesundheitszustandes lange Zeit hindurch eine salzarme Trockenfutterung vertragen

Im allgemeinen wird aber eine Extrazufuhr von $^1/_2$—$^3/_4$ l verlangt und ist auch vor allem zur Entlastung der Nieren wunschenswert

Schließlich ist auch noch der wunschenswerte Gehalt der Nahrung an *Vitaminen* zu besprechen Auch hier gilt im allgemeinen die Feststellung daß *eine sonst ausreichende Kost stets auch genugend Vitamine enthalt* Ware das nicht der Fall so hatte es schon langst und nicht erst in den letzten Dezennien eine Vitamin

forschung gegeben Immerhin ist der Vitaminbedarf manchmal so wechselnd und die kuchenmaßige Zubereitung der Vitamintrager haufiger mit solchen Verlusten verknupft daß unerwunschte auf die Dauer schadliche Defizite im Korper entstehen so daß die Kenntnis des Bedarfs an den einzelnen Vitaminen nicht nur theoretisches Interesse sondern auch eminent praktisches fur die Normalernahrung hat Leider sind wir noch nicht in der Lage fur jedes fur den Menschen notwendige Vitamin den Minimal oder Optimalbedarf anzugeben

Die folgende Tab 31 bringt was bisher daruber bekannt ist

Tabelle 31 *Vitaminbedarf des gesunden Menschen Nach den 1948 revidiert n Angaben des von mir etwas erweiterten amerikanischen National Research Council in mg oder internationalen Einheiten (iE)*

	A	B	B	Nicotinsäure	Pyridoxin (Adermin)	Folsäure	C	D	K	P
Optimal bedarf in mg	5000—6000 iE	1—1 8	1 5—2 0	12—15	2—4	2—3	20—100	400 iE	10—20	30

Bei diesen modernsten Zahlen handelt es sich nur um approximative Werte [detaillierte Tabelle auch hinsichtlich Kindern Frauen zu verschiedenen Zeiten sowie bei Arbeit siehe LANG RANKE (Z S 211) ferner bei GLATZEL (Tab 29)] Die meisten Angaben gelten nur fur einen etwa 70 kg schweren gesunden Menschen und eine 56 l g schwere Frau ohne starkere korperliche Arbeit bei der ublichen gemischten Kost in zweckmaßiger Zubereitung und bei normaler Resorption Die Werte fur Frauen liegen bei Schwangerschaft und Laktation wesentlich hoher meist um etwa 50—100% Bei Sauglingen und Kindern sind sie absolut niedriger relativ aufs Gewicht bezogen aber wesentlich hoher Bei der Fulle von Faktoren die auf den Vitaminbedarf einwirken besonders bei schwerer Arbeit und Krankheiten ist es unmoglich Standardzahlen aufzustellen Mangelsymptome treten gewohnlich erst nach sehr langer Vitaminunterernahrung auf wenn es uberhaupt zu solchen kommt Im ubrigen sei auf das Kapitel Vitamine und Avitaminosen verwiesen

2 Die Hauptnahrungsmittel, ihre Zusammensetzung, Zubereitung, Verdaulichkeit und Bekommlichkeit

Die Nahrungsmittel sind die Trager der Nahrstoffe die in ihnen abgesehen von Zucker und Öl in wechselnder Zusammensetzung und Menge enthalten sind Wir verlangen von unserer Nahrung aber nicht nur daß sie alle Nahrstoffe in genugender Menge enthalt sondern sie muß auch schmackhaft gut verdaulich und bekommlich sein Das Essen ist zwar heute fur den Kulturmenschen keine heilige Handlung mehr wie vielfach fruher im Altertum und zum Teil auch heute noch bei manchen Primitiven aber eine gewisse Heiligung liegt auch heute in dem bei religiosen Menschen weitverbreiteten Tischgebet Daruber hinaus ist aber auch heute ganz allgemein beim gebildeten Menschen der nicht nur primitiv animalisch seinen Hunger stillt das Essen eine Art Kulturhandlung Der beruhmte Gastronom BRILLAT SAVARIN ging schon 1825 so weit daß er den Ausspruch tat sage mir was du ißt und ich sage dir was du bist

Es gibt zweifellos eine Kultur des Essens die darauf Rucksicht nimmt daß bei diesem Akte nicht nur Mund und Zahne beteiligt sind sondern auch 3 wichtige Sinnesorgane Auge Nase und Geschmacksempfindungen Auch die mussen zu ihrem Rechte kommen Auch das verlangt man von der Kuche Die Zubereitung und das Anrichten der Speisen muß moglichst so vorgenommen werden daß das Essen mit Lustgefuhlen auch feinerer Art verknupft ist Das gilt nicht nur fur den

Gesunden sondern erst recht möglichst auch für den Kranken Diese psychische Situation ist auch für die Verdauungsvorgänge in Magen und Darm von Bedeutung Seit PAWLOW spricht man mit Recht von einem Succus psychicus d h einer vermehrten Verdauungssafteproduktion aus psychischen Gründen

Verdaulichkeit und Bekömmlichkeit einer Nahrung ist nicht das gleiche wie vielfach angenommen wird Die Verdaulichkeit bezieht sich lediglich auf die fermentative Zerlegung der Nahrungsstoffe im Magendarmkanal Streng genommen gehört nicht einmal die Resorption der Spaltungsprodukte dazu Die Bekömmlichkeit ist schwerer zu definitieren Sie beruht sowohl auf subjektiven Empfindungen wie auf objektiven Vorgängen der Verdauung Aufsaugung und Verarbeitung der Nährstoffe im intermediären Stoffwechsel

H VON HÖSSLIN (Z) hat diesen ganzen Fragen eine ausgezeichnete monographische Studie gewidmet die kürzlich in 2 Auflage erschienen ist Wegen aller Detailfragen sei hier auf sie verwiesen Auch HEUPKE hat über diese Dinge ein sehr wertvolles Buch Diätetik geschrieben

Hinsichtlich Zubereitung und Konservierung der Nahrungsmittel sei auf die eingehende Darstellung von DIEMAIR in der Ernährung [(Z) S 135ff] verwiesen

Über die Verdaulichkeit der Nahrung gibt die Menge und Zusammensetzung des Stuhls im Vergleich zur Einfuhr Auskunft Dabei ist aber zu bedenken daß ein großer Teil der im Stuhl enthaltenen Stoffe gar nicht aus der eingenommenen Nahrung sondern aus Darmsekreten Ausscheidungen in den Darm und aus Bakterien stammt Das beweist die Tatsache daß auch der Hungernde kleine Mengen Kot produziert Der tägliche N Gehalt betrug bei CETTI sogar 0 316 g bei BREITHAUPT und anderen Hungernden 0 11—0 13 g (zit bei LUSK) Bei ganz eiweißfreier Kost steigen die Zahlen auf ein Mehrfaches (0 5—0 9 g RIEDER) Der Fettgehalt kann bis zu 2 g betragen

Die Ausnutzung der verschiedenen Nahrungsmittel beurteilt man nach der im Stuhl wiedererscheinenden Menge ist sehr verschieden Am besten bei Fleisch Zucker und Butter am schlechtesten bei Gemüse und einigen Obstarten Vor allem RUBNER und THOMAS haben darüber zahlreiche vielfach variierte Versuche angestellt Ausnutzungstabellen für die wichtigsten Nahrungsmittel hinsichtlich Calorien und Eiweißgehalt finden sich bei REIN Die Ausnutzung des einzelnen Nahrstoffes ist *eine ganz verschiedene je nachdem in welchem Nahrungsmittel er enthalten ist* Er beträgt für das animalische Eiweiß 97 % für das pflanzliche in Gemüsen 84% Die entsprechenden Zahlen für Fett sind 95—90% nur für die Kohlenhydrate sind sie praktisch gleich (98—97 %)

Als Durchschnittszahlen für die Verdaulichkeit einer ausreichenden gemischten Kost beim Menschen sind nach RUBNER (Z) ATWATER (Z) u a

Eiweiß		92
Kohlenhydrate		97
Fett		95
Calorien	etwa	90%

Die Bekömmlichkeit der Nahrung ist von einer Fülle von Faktoren abhängig die in 1 Linie die Nahrung daneben aber auch manchmal besonders bei Krankheiten den Esser betreffen Maßgebend ist bei der Nahrung sowohl die chemische wie die physikalische Beschaffenheit

In erster Beziehung ist es die Art der Kohlenhydrate (Zucker Stärke Cellulose) die Verteilung der Fette sowie Menge und Art von Salzen Extraktivstoffen und Gewürzen

Als physikalische Faktoren für die Bekömmlichkeit führt v HÖSSLIN folgende an Menge Stückgröße Härte Zerteilbarkeit Zähigkeit Quellbarkeit Oberfläche Temperatur Emulsionsfähigkeit Wassergehalt der Nahrung

forschung gegeben Immerhin ist der Vitaminbedarf manchmal so wechselnd und die kuchenmaßige Zubereitung der Vitamintrager haufiger mit solchen Verlusten verknupft daß unerwunschte auf die Dauer schadliche Defizite im Korper entstehen so daß die Kenntnis des Bedarfs an den einzelnen Vitaminen nicht nur theoretisches Interesse sondern auch eminent praktisches fur die Normalernahrung hat Leider sind wir noch nicht in der Lage fur jedes fur den Menschen notwendige Vitamin den Minimal oder Optimalbedarf anzugeben

Die folgende Tab 31 bringt was bisher daruber bekannt ist

Tabelle 31 *Vitaminbedarf des gesunden Menschen Nach den 1948 revidierten Angaben des von mir etwas erweiterten amerikanischen National Research Council in mg oder internationalen Einheiten (iE)*

	A	B	B	Nikotin saure	Pyridoxin (Adermin)	Fol säure	C	D	K	P
Optimal bedarf in mg	5000 —6000 iE	1—1 8	1 5—2 0	12—15	2—4	2—3	20—100	400 iE	10—20	30

Bei diesen modernsten Zahlen handelt es sich nur um approximative Werte [detaillierte Tabelle auch hinsichtlich Kindern Frauen zu verschiedenen Zeiten sowie bei Arbeit siehe LANG RANKE (Z S 211) ferner bei GLATZEL (Tab 29)] Die meisten Angaben gelten nur fur einen etwa 70 kg schweren gesunden Menschen und eine 56 kg schwere Frau ohne stärkere korperliche Arbeit bei der ublichen gemischten Kost in zweckmaßiger Zubereitung und bei normaler Resorption Die Werte fur Frauen liegen bei Schwangerschaft und Laktation wesentlich hoher meist um etwa 50—100% Bei Sauglingen und Kindern sind sie absolut niedriger relativ aufs Gewicht bezogen aber wesentlich hoher Bei der Fulle von Faktoren die auf den Vitaminbedarf einwirken besonders bei schwerer Arbeit und Krankheiten ist es unmoglich Standardzahlen aufzustellen Mangelsymptome treten gewohnlich erst nach sehr langer Vitaminunterernahrung auf wenn es uberhaupt zu solchen kommt Im ubrigen sei auf das Kapitel Vitamine und Avitaminosen verwiesen

2 Die Hauptnahrungsmittel, ihre Zusammensetzung, Zubereitung, Verdaulichkeit und Bekommlichkeit

Die Nahrungsmittel sind die Trager der Nahrstoffe die in ihnen abgesehen von Zucker und Öl in wechselnder Zusammensetzung und Menge enthalten sind Wir verlangen von unserer Nahrung aber nicht nur daß sie alle Nahrstoffe in genugender Menge enthalt sondern sie muß auch schmackhaft gut verdaulich und bekommlich sein Das Essen ist zwar heute fur den Kulturmenschen keine heilige Handlung mehr wie vielfach fruher im Altertum und zum Teil auch heute noch bei manchen Primitiven aber eine gewisse Heiligung liegt auch heute in dem bei religiosen Menschen weitverbreiteten Tischgebet Daruber hinaus ist aber auch heute ganz allgemein beim gebildeten Menschen der nicht nur primitiv animalisch seinen Hunger stillt das Essen eine Art Kulturhandlung Der beruhmte Gastronom BRILLAT SAVARIN ging schon 1825 so weit daß er den Ausspruch tat sage mir was du ißt und ich sage dir was du bist

Es gibt zweifellos eine Kultur des Essens die darauf Rucksicht nimmt daß bei diesem Akte nicht nur Mund und Zahne beteiligt sind sondern auch 3 wichtige Sinnesorgane Auge Nase und Geschmacksempfindungen Auch die mussen zu ihrem Rechte kommen Auch das verlangt man von der Kuche Die Zubereitung und das Anrichten der Speisen muß moglichst so vorgenommen werden daß das Essen mit Lustgefuhlen auch feinerer Art verknupft ist Das gilt nicht nur fur den

Gesunden sondern erst recht moglichst auch fur den Kranken Diese psychische Situation ist auch fur die Verdauungsvorgange in Magen und Darm von Bedeutung Seit PAWLOW spricht man mit Recht von einem Succus psychicus d h einer vermehrten Verdauungssaftproduktion aus psychischen Grunden

Verdaulichkeit und Bekommlichkeit einer Nahrung ist nicht das gleiche wie vielfach angenommen wird Die Verdaulichkeit bezieht sich lediglich auf die fermentative Zerlegung der Nahrungsstoffe im Magendarmkanal Streng genommen gehort nicht einmal die Resorption der Spaltungsprodukte dazu Die Bekommlichkeit ist schwerer zu definieren Sie beruht sowohl auf subjektiven Empfindungen wie auf objektiven Vorgangen der Verdauung Aufsaugung und Verarbeitung der Nahrstoffe im intermediaren Stoffwechsel

H VON HOSSLIN (Z) hat diesen ganzen Fragen eine ausgezeichnete monographische Studie gewidmet die kurzlich in 2 Auflage erschienen ist Wegen aller Detailfragen sei hier auf sie verwiesen Auch HEUPKE hat uber diese Dinge ein sehr wertvolles Buch Diatetik geschrieben

Hinsichtlich Zubereitung und Konservierung der Nahrungsmittel sei auf die eingehende Darstellung von DIEMAIR in der Ernahrung [(Z) S 135ff] verwiesen

Über die Verdaulichkeit der Nahrung gibt die Menge und Zusammensetzung des Stuhls im Vergleich zur Einfuhr Auskunft Dabei ist aber zu bedenken daß ein großer Teil der im Stuhl enthaltenen Stoffe gar nicht aus der eingenommenen Nahrung sondern aus Darmekreten Ausscheidungen in den Darm und aus Bakterien stammt Das beweist die Tatsache daß auch der Hungernde kleine Mengen Kot produziert Der tagliche N Gehalt betrug bei CETTI sogar 0 316 g bei BREITHAUPT und anderen Hungernden 0 11—0 13 g (zit bei LUSK) Bei ganz eiweißfreier Kost steigen die Zahlen auf ein Mehrfaches (0 5—0 9 g RIEDER) Der Fettgehalt kann bis zu 2 g betragen

Die Ausnutzung der verschiedenen Nahrungsmittel beurteilt nach der im Stuhl wiedererscheinenden Menge ist sehr verschieden Am besten bei Fleisch Zucker und Butter am schlechtesten bei Gemuse und einigen Obstarten Vor allem RUBNER und THOMAS haben daruber zahlreiche vielfach variierte Versuche angestellt Ausnutzungstabellen fur die wichtigsten Nahrungsmittel hinsichtlich Calorien und Eiweißgehalt finden sich bei FEIN Die Ausnutzung des einzelnen Nahrstoffes ist eine ganz verschiedene je nachdem in welchem Nahrungsmittel er enthalten ist Er betragt fur das animalische Eiweiß 97% fur das pflanzliche in Gemusen 84% Die entsprechenden Zahlen fur Fett sind 95—90% nur fur die Kohlenhydrate sind sie praktisch gleich (98—97%)

Als Durchschnittszahlen fur die Verdaulichkeit einer ausreichenden gemischten Kost beim Menschen sind nach RUBNER (Z) ATWATER (Z) u a

Eiweiß		9
Kohlenhydrate		97
Fett		95
Calorien	etwa	90°

Die Bekommlichkeit der Nahrung ist von einer Fulle von Faktoren abhangig die in 1 Linie die Nahrung daneben aber auch manchmal besonders bei Krankheiten den Esser betreffen Maßgebend ist bei der Nahrung sowohl die chemische wie die physikalische Beschaffenheit

In erster Beziehung ist es die Art der Kohlenhydrate (Zucker Starke Cellulose) die Verteilung der Fette sowie Menge und Art von Salzen Extraktivstoffen und Gewurzen

Als physikalische Faktoren fur die Bekommlichkeit fuhrt v HOSSLIN folgende an Menge Stuckgroße Harte Zerteilbarkeit Zahigkeit Quellbarkeit Oberflache Temperatur Emulsionsfahigkeit Wassergehalt der Nahrung

forschung gegeben Immerhin ist der Vitaminbedarf manchmal so wechselnd und die kuchenmaßige Zubereitung der Vitamintrager haufiger mit solchen Verlusten verknupft daß unerwunschte auf die Dauer schadliche Defizite im Korper entstehen so daß die Kenntnis des Bedarfs an den einzelnen Vitaminen nicht nur theoretisches Interesse sondern auch eminent praktisches fur die Normalernahrung hat Leider sind wir noch nicht in der Lage fur jedes fur den Menschen notwendige Vitamin den Minimal oder Optimalbedarf anzugeben

Die folgende Tab 31 bringt was bisher daruber bekannt ist

Tabelle 31 *Vitaminbedarf des gesunden Menschen Nach den 1948 revidierten Angaben des von mir etwas erweitert n amerikanischen National Research Council in mg oder internationalen Einheiten (iE)*

	A	B_1	B	Nicotinsäure	Pyridoxin (Adermin)	Folsäure	C	D	K	P
Optimalbedarf in mg	5000—6000 iE	1—1 8	1 5—2 0	12—15	2—4	2—3	20—100	400 iE	10—20	?

Bei diesen modernsten Zahlen handelt es sich nur um approximative Werte (detaillierte Tabelle auch hinsichtlich Kindern Frauen zu verschiedenen Zeiten sowie bei Arbeit siehe LANG RANKE (Z S 211) ferner bei GLATZEL (Tab 29)) Die meisten Angaben gelten nur fur einen etwa 70 kg schweren gesunden Menschen und eine 56 kg schwere Frau ohne starkere korperliche Arbeit bei der ublichen gemischten Kost in zweckmaßiger Zubereitung und bei normaler Resorption Die Werte fur Frauen liegen bei Schwangerschaft und Laktation wesentlich hoher meist um etwa 50—100% Bei Sauglingen und Kindern sind sie absolut niedriger relativ aufs Gewicht bezogen aber wesentlich hoher Bei der Fulle von Faktoren die auf den Vitaminbedarf einwirken besonders bei schwerer Arbeit und Krankheiten ist es unmoglich Standardzahlen aufzustellen Mangelsymptome treten gewohnlich erst nach sehr langer Vitaminunterernahrung auf wenn es uberhaupt zu solchen kommt Im ubrigen sei auf das Kapitel Vitamine und Avitaminosen verwiesen

2 Die Hauptnahrungsmittel, ihre Zusammensetzung, Zubereitung, Verdaulichkeit und Bekommlichkeit

Die Nahrungsmittel sind die Trager der Nahrstoffe die in ihnen abgesehen von Zucker und Öl in wechselnder Zusammensetzung und Menge enthalten sind Wir verlangen von unserer Nahrung aber nicht nur daß sie alle Nahrstoffe in genugender Menge enthalt sondern sie muß auch schmackhaft gut verdaulich und bekommlich sein Das Essen ist zwar heute fur den Kulturmenschen keine heilige Handlung mehr wie vielfach fruher im Altertum und zum Teil auch heute noch bei manchen Primitiven aber eine gewisse Heiligung liegt auch heute noch bei religiosen Menschen weitverbreiteten Tischgebet Daruber hinaus ist aber auch heute ganz allgemein beim gebildeten Menschen der nicht nur primitiv animalisch seinen Hunger stillt das Essen eine Art Kulturhandlung Der beruhmte Gastronom BRILLAT SAVARIN ging schon 1825 so weit daß er den Ausspruch tat sage mir was du ißt und ich sage dir was du bist

Es gibt zweifellos eine Kultur des Essens die darauf Rucksicht nimmt daß bei diesem Akte nicht nur Mund und Zahne beteiligt sind sondern auch 3 wichtige Sinnesorgane Auge Nase und Geschmacksempfindungen Auch die mussen zu ihrem Rechte kommen Auch das verlangt man von der Kuche Die Zubereitung und das Anrichten der Speisen muß moglichst so vorgenommen werden daß das Essen mit Lustgefuhlen auch feinerer Art verknupft ist Das gilt nicht nur fur den

Gesunden sondern erst recht moglichst auch fur den Kranken Diese psychische Situation ist auch fur die Verdauungsvorgange in Magen und Darm von Bedeutung Seit PAWLOW spricht man mit Recht von einem Succus psychicus d h einer vermehrten Verdauungssafteproduktion aus psychischen Grunden

Verdaulichkeit und Bekommlichkeit einer Nahrung ist nicht das gleiche wie vielfach angenommen wird Die Verdaulichkeit bezieht sich lediglich auf die fermentative Zerlegung der Nahrungsstoffe im Magendarmkanal Streng genommen gehort nicht einmal die Resorption der Spaltungsprodukte dazu Die Bekommlichkeit ist schwerer zu definitieren Sie beruht sowohl auf subjektiven Empfindungen wie auf objektiven Vorgangen der Verdauung Aufsaugung und Verarbeitung der Nahrstoffe im intermediaren Stoffwechsel

H VON HOSSLIN (Z) hat diesen ganzen Fragen eine ausgezeichnete monographische Studie gewidmet die kurzlich in 2 Auflage erschienen ist Wegen aller Detailfragen sei hier auf sie verwiesen Auch HEUPKE hat uber diese Dinge ein sehr wertvolles Buch Diatetik geschrieben

Hinsichtlich Zubereitung und Konservierung der Nahrungsmittel sei auf die eingehende Darstellung von DIEMAIR in der Ernahrung [(Z) S 135ff] verwiesen

Über die Verdaulichkeit der Nahrung gibt die Menge und Zusammensetzung des Stuhls im Vergleich zur Einfuhr Auskunft Dabei ist aber zu bedenken daß ein großer Teil der im Stuhl enthaltenen Stoffe gar nicht aus der eingenommenen Nahrung sondern aus Darmsekreten Ausscheidungen in den Darm und aus Bakterien stammt Das beweist die Tatsache daß auch der Hungernde kleine Mengen Kot produziert Der tagliche N Gehalt betrug bei CETTI sogar 0 316 g bei BREITHAUPT und anderen Hungernden 0 11—0 13 g (zit bei LUSK) Bei ganz eiweißfreier Kost steigen die Zahlen auf ein Mehrfaches (0 5—0 9 g RIEDER) Der Fettgehalt kann bis zu 2 g betragen

Die Ausnutzung der verschiedenen Nahrungsmittel beurteilt nach der im Stuhl wiedererscheinenden Menge ist sehr verschieden Am besten bei Fleisch Zucker und Butter am schlechtesten bei Gemuse und einigen Obstarten Vor allem RUBNER und THOMAS haben daruber zahlreiche vielfach variierte Versuche angestellt Ausnutzungstabellen fur die wichtigsten Nahrungsmittel hinsichtlich Calorien und Eiweißgehalt finden sich bei PEIN Die Ausnutzung des einzelnen Nahrstoffes ist eine ganz verschiedene je nachdem in welchem Nahrungsmittel er enthalten ist Er betragt fur das animalische Eiweiß 97 % fur das pflanzliche in Gemusen 84 % Die entsprechenden Zahlen fur Fett sind 95—90% nur fur die Kohlenhydrate sind sie praktisch gleich (98—97 %)

Als Durchschnittszahlen fur die Verdaulichkeit einer ausreichenden gemischten Kost beim Menschen sind nach RUBNER (Z) ATWATER (Z) u a

Eiweiß		9[illegible] %
Kohlenhydrate		97
Fett		9[illegible] %
Calorien	etwa	90 %

Die Bekommlichkeit der Nahrung ist von einer Fulle von Faktoren abhangig die in I Linie die Nahrung daneben aber auch manchmal besonders bei Krankheiten den Esser betreffen Maßgebend ist bei der Nahrung sowohl die chemische wie die physikalische Beschaffenheit

In erster Beziehung ist es die Art der Kohlenhydrate (Zucker Starke Cellulose) die Verteilung der Fette sowie Menge und Art von Salzen Extraktivstoffen und Gewurzen

Als physikalische Faktoren fur die Bekommlichkeit fuhrt v HOSSLIN folgende an Menge Stuckgroße Harte Zerteilbarkeit Zahigkeit Quellbarkeit Oberflache Temperatur Emulsionsfahigkeit Wassergehalt der Nahrung

Gesunden sondern erst recht möglichst auch für den Kranken Diese psychische Situation ist auch für die Verdauungsvorgänge in Magen und Darm von Bedeutung Seit PAWLOW spricht man mit Recht von einem Succus psychicus d h einer vermehrten Verdauungssäfteproduktion aus psychischen Gründen

Verdaulichkeit und Bekömmlichkeit einer Nahrung ist nicht das gleiche wie vielfach angenommen wird Die Verdaulichkeit bezieht sich lediglich auf die fermentative Zerlegung der Nahrungsstoffe im Magendarmkanal Streng genommen gehört nicht einmal die Resorption der Spaltungsprodukte dazu Die Bekömmlichkeit ist schwerer zu definieren Sie beruht sowohl auf subjektiven Empfindungen wie auf objektiven Vorgängen der Verdauung Aufsaugung und Verarbeitung der Nahrstoffe im intermediären Stoffwechsel

H VON HOESSLIN (Z) hat diesen ganzen Fragen eine ausgezeichnete monographische Studie gewidmet die kürzlich in 2 Auflage erschienen ist Wegen aller Detailfragen sei hier auf sie verwiesen Auch HEUPKE hat über diese Dinge ein sehr wertvolles Buch Diätetik geschrieben

Hinsichtlich Zubereitung und Konservierung der Nahrungsmittel sei auf die eingehende Darstellung von DIEMAIR in der Ernährung [(Z) S 135ff] verwiesen

Über die Verdaulichkeit der Nahrung gibt die Menge und Zusammensetzung des Stuhls im Vergleich zur Einfuhr Auskunft Dabei ist aber zu bedenken daß ein großer Teil der im Stuhl enthaltenen Stoffe gar nicht aus der eingenommenen Nahrung sondern aus Darmsekreten Ausscheidungen in den Darm und aus Bakterien stammt Das beweist die Tatsache daß auch der Hungernde kleine Mengen Kot produziert Der tägliche N Gehalt betrug bei CETTI sogar 0 316 g bei BREITHAUPT und anderen Hungernden 0 11—0 13 g (zit bei LUSK) Bei ganz eiweißfreier Kost steigen die Zahlen auf ein Mehrfaches (0 5—0 9 g RIEDER) Der Fettgehalt kann bis zu 2 g betragen

Die Ausnutzung der verschiedenen Nahrungsmittel beurteilt nach der im Stuhl wiedererscheinenden Menge ist sehr verschieden Am besten bei Fleisch Zucker und Butter am schlechtesten bei Gemüse und einigen Obstarten Vor allem RUBNER und THOMAS haben darüber zahlreiche vielfach variierte Versuche angestellt Ausnutzungstabellen für die wichtigsten Nahrungsmittel hinsichtlich Calorien und Eiweißgehalt finden sich bei PEIN Die Ausnutzung des einzelnen Nahrstoffes ist eine ganz verschiedene je nachdem in welchem Nahrungsmittel er enthalten ist Er beträgt für das animalische Eiweiß 97 % für das pflanzliche in Gemüsen 84 % Die entsprechenden Zahlen für Fett sind 95—90 % nur für die Kohlenhydrate sind sie praktisch gleich (98—97 %)

Als Durchschnittszahlen für die Verdaulichkeit einer ausreichenden gemischten Kost beim Menschen sind nach RUBNER (Z) ATWATER (Z) u a

Eiweiß		9[illegible] %
Kohlenhydrate		97 %
Fett		9[illegible] %
Calorien	etwa	90 %

Die Bekömmlichkeit der Nahrung ist von einer Fülle von Faktoren abhängig die in 1 Linie die Nahrung daneben aber auch manchmal besonders bei Krankheiten den Esser betreffen Maßgebend ist bei der Nahrung sowohl die chemische wie die physikalische Beschaffenheit

In erster Beziehung ist es die Art der Kohlenhydrate (Zucker Stärke Cellulose) die Verteilung der Fette sowie Menge und Art von Salzen Extraktivstoffen und Gewürzen

Als physikalische Faktoren für die Bekömmlichkeit führt v HOESSLIN folgende an Menge Stückgröße Härte Zerteilbarkeit Zähigkeit Quellbarkeit Oberfläche Temperatur Emulsionsfähigkeit Wassergehalt der Nahrung

Die Peaktionen des Organismus sind weitgehend abhangig von der individuellen Konstitution Genau die gleiche Nahrung am gleichen Tisch kann dem einen be hagen und den anderen belastigen Besonders ist das der Fall wenn gegen ein oder mehrere Nahrungsmittel eine Idiosynkrasie oder Anaphylaxie vorliegt Daß Kranke sich oft wesentlich anders verhalten als Gesunde ist selbstverstandlich doch soll in diesem Kapitel auf die Verwendung der einzelnen Nahrungsmittel fur die Diatotherapie der verschiedensten Krankheiten nicht eingegangen werden

Weiter verlangen wir von einer richtigen Ernahrung daß die Nahrung uns sattigt nicht nur uberhaupt sondern auch fur eine langere Zeit und die Nacht Der sogenannte Sattigungswert hangt von diesen beiden Erfordernissen ab Das Sattigungsgefuhl ist ein in seiner Entstehung sehr komplizierter somatisch aus geloster psychischer Vorgang *Die primare Ursache ist wahrscheinlich der gedeckte* Zellbedarf an Nahrstoffen Dazu kommen aber gastrogene Faktoren in Gestalt einer Steigerung des Drucks im Mageninneren (NEISSER u BRAUNING) Beim Gesunden genugt schon Trinken von 800—850 cm^3 Wasser oder Genuß von 250 g Kartoffelbrei um ein allerdings meist rasch vorubergehendes Sattigungsgefuhl zu erzeugen In diesem Falle zeigt es naturlich nicht an daß der Nahrungsbedarf gedeckt ist

Ebenso wie das Hungergefuhl hat auch das Sattigungsgefuhl sehr verschiedene *Intensitatsgrade* Sie reichen vom Verschwinden des *Hungergefuhls* (*Neutral punkt*) bis zur Übersattigung d h der Unmoglichkeit uberhaupt noch weitere Nahrung aufzunehmen ohne daß es zu heftigsten Beschwerden wie Übelkeit und Erbrechen kommt Von der Pathologie des Sattigungsgefuhls das bei Krankheiten besonders in der Genese mancher Fettsuchtformen eine Polle spielt wird erst spater die Rede sein

Die Sattigungsfahigkeit der einzelnen Nahrungsmittel ist sehr verschieden und z T auch von der Art der Zubereitung abhangig Bei den animalischen ist sie im allgemeinen am größten oder zum mindesten am nachhaltigsten Fleisch Fisch Kase Eier sattigen st rker und vor allem langer als Zucker Fette und Vegetabilien Gebratenes Fleisch hat im allgemeinen einen großeren Sattigungswert als gekochtes Am ausgesprochensten und bekanntesten sind die Unterschiede beim Ei Das hart gesottene Ei sattigt bedeutend starker und langer als das rohe oder weichgekochte Bei den Vegetabilien geht der Sattigungswert im allgemeinen parallel mit dem Eiweißgehalt Das sieht man besten beim Sojamehl und bei der Nahrhefe mit ihrem 40—50 % Gehalt an Eiweiß Maßgebend fur den hoheren Sattigungswert des Eiweißes ist wahrscheinlich die langere und starkere Beanspruchung der Verdauungsorgane im ganzen Die Verweildauer im Magen ist dabei wohl nur ein Teilfaktor und nicht einmal der wichtigste

Wichtiger als alle genannten Qualitaten der Nahrung und letztlich entscheidend ist ihre Wirksamkeit im Gesamtorganismus Fur diese ist bestimmend der qualitativ und quantitativ richtige Gehalt an Nahrstoffen jeder Art Voll wirksam kann auch eine schwer verdauliche und unbekommliche Nahrung sein wenn sie nur richtig zusammengesetzt ist Es ist ein weitverbreiteter Irrtum anzunehmen daß eine appetitlos gegessene Mahlzeit nicht anschl Succus psychicus auch fehlen so werden doch Verdauungs Magen und Darm zur Aufspaltung abgeson d die gleiche wie ohne

Organe Es handelt sich dabei vor allem um das Muskelfleisch aber auch um die gleichfalls sehr wertvollen sogenannten Innereien (Herz Leber Niere Zunge Hirn Milz Lungen Darm)

Das *Fleisch* enthalt sowohl Globulin (Myosin) wie Albumin die beim Kochen coagulieren Der Eiweißgehalt ist um so großer je magerer die Tiere sind er kann bis zu 30% betragen der Glykogengehalt ist maximal 1% der Fettgehalt schwankt je nach dem Mastungsgrad der Tiere Der Extrakt enthalt Kreatin Kreatinin Sarcosin und Purine die beim Kochen in die sogenannte Bouillon ubergehen und ihr den angenehmen Magen und Darmsaft anregenden Geschmack verleihen

Das Fleisch wird nur selten in gewissen Gegenden (Norddeutschland) roh gegessen als Beafsteak à la Tatare oder Hackfleisch Meist wird es gekocht dabei verliert es etwa $^2/_5$ seines Gewichtes das Eiweiß gerinnt das Bindegewebe gelatiniert und die Extraktivstoffe treten aus Beim Dampfen bei gleichfalls hohen Temperaturen geschieht das Garwerden im geschlossenen Topf mit wenig Wasser Beim Braten wird uberhaupt kein Wasser verwandt sondern nur etwas Fett das in Verbindung mit dem Eiweiß die besonders wohlschmeckende gerostete Kruste bildet Der Braten bleibt im Inneren saftig da durch die harte Außenzone kein Wasser entweichen kann Mit steigender Dauer und Hohe der Temperatureinwirkung wird allerdings auch das Innere ausgetrocknet das rote Hamoglobin geht in die Leukoverbindung uber

Schmoren ist eine Kombination von leichtem Anbraten mit anschließendem Kochen Zu erwahnen ist noch das Grillen und das Infraroterhitzen das das Fleisch in wenigen Minuten gar macht

Innereien und Fische werden prinzipiell in der gleichen Weise wie das Fleisch zubereitet

Fleisch von Knorpel Sehnen großeren Fettmengen usw befreit ist ebenso wie gereinigter Fisch ausgesprochen gut verdaulich Sie regen die Magen und Darmsekretion an Die Verweildauer im Magen ist bei gekochtem Fisch nur 2—3 Std bei gekochtem Fleisch 3—4 bei gebratenem Fleisch 4—5 Std Die Resorption im Darm ist ausgezeichnet fast quantitativ so daß der Kotstickstoff fast nur aus Bakterien und Sekreten stammt [Lit hierfur wie fur die Ausnutzung aller ubrigen Nahrungsmittel bei v NOORDEN u SALOMON (Z) in ihrem Standardwerk Allgemeine Diatetik]

Die Bekommlichkeit von magerem gut gekochtem und gekautem Fleisch ist sehr gut mit steigendem Fettgehalt nimmt sie etwas ab Fast immer hinterlaßt es in Mengen von 100—150 g fur Stunden ein angenehmes Sattigungsgefuhl Etwas weniger verdaulich und bekommlich sind die aus tierischen Organen hergestellten Wurste da sie z T fettreich z T weniger wertvolles Material enthalten und vielfach geraucht sind Eine Ausnahme macht die sogenannte Blunse die nur aus Blut und etwas Mehl besteht

Ein hochwertiges Nahrungsmittel ist das *Ei* mit 5 Cal Von dem durchschnittlichen Gewicht von etwa 50 g entfallen 60% auf das Eiweiß 30% auf den Dotter der Rest auf die Schale Der Dotter der durch ein feines Keratinhautchen von dem umgebenden Eierklar getrennt ist ist mit 16 5% N haltiger Substanz und 32% Fett der wesentlich wertvollere Teil Es gibt Menschen die das Ei roh durch doppeltes Anstechen der Schale austrinken Im allgemeinen wird es aber besser roh in Rotwein Kognak Suppen oder Bouillon verabreicht Die beliebteste Form ist zweifellos das je nach Wunsch $3^1/_2$—5 min gekochte Ei mit Salz und eventuell Butter

Die Bratform sind 1 uhreier und Spiegeleier mit etwas Fett In dieser Art sind sie etwas schwerer zu verdauen am schwersten in hartgesottener Form da hier das Ei etwa 3 Std im Magen liegt Die Resorption der Eier im Darm ist fast

Die Reaktionen des Organismus sind weitgehend abhängig von der individuellen Konstitution. Genau die gleiche Nahrung am gleichen Tisch kann dem einen behagen und den anderen belästigen. Besonders ist das der Fall, wenn gegen ein oder mehrere Nahrungsmittel eine Idiosynkrasie oder Anaphylaxie vorliegt. Daß Kranke sich oft wesentlich anders verhalten als Gesunde, ist selbstverständlich. Doch soll in diesem Kapitel auf die Verwendung der einzelnen Nahrungsmittel für die Diätotherapie der verschiedensten Krankheiten nicht eingegangen werden.

Weiter verlangen wir von einer richtigen Ernährung, daß die Nahrung uns sättigt, nicht nur überhaupt, sondern auch für eine längere Zeit und die Nacht. Der sogenannte Sättigungswert hängt von diesen beiden Erfordernissen ab. Das Sättigungsgefühl ist ein in seiner Entstehung sehr komplizierter somatisch aus- gelöster psychischer Vorgang. Die primäre Ursache ist wahrscheinlich der gedeckte Zellbedarf an Nahrstoffen. Dazu kommen aber gastrogene Faktoren in Gestalt einer Steigerung des Drucks im Mageninneren (NEISSER u. BRAUNING). Beim Gesunden genügt schon Trinken von 800—850 cm³ Wasser oder Genuß von 250 g Kartoffelbrei, um ein allerdings meist rasch vorübergehendes Sättigungsgefühl zu erzeugen. In diesem Falle zeigt es natürlich nicht an, daß der Nahrungsbedarf gedeckt ist.

Ebenso wie das Hungergefühl hat auch das Sättigungsgefühl sehr verschiedene Intensitätsgrade. Sie reichen vom Verschwinden des Hungergefühls (Neutralpunkt) bis zur Übersättigung, d. h. der Unmöglichkeit, überhaupt noch weitere Nahrung aufzunehmen, ohne daß es zu heftigsten Beschwerden wie Übelkeit und Erbrechen kommt. Von der Pathologie des Sättigungsgefühls, das bei Krankheiten besonders in der Genese mancher Fettsuchtformen eine Rolle spielt, wird erst später die Rede sein.

Die Sättigungsfähigkeit der einzelnen Nahrungsmittel ist sehr verschieden und z. T. auch von der Art der Zubereitung abhängig. Bei den animalischen ist sie im allgemeinen am größten oder zum mindesten am nachhaltigsten. Fleisch, Fisch, Käse, Eier sättigen stärker und vor allem länger als Zucker, Fette und Vegetabilien. Gebratenes Fleisch hat im allgemeinen einen größeren Sättigungswert als gekochtes. Am ausgesprochensten und bekanntesten sind die Unterschiede beim Ei. Das hart gesottene Ei sättigt bedeutend stärker und länger als das rohe oder weichgekochte. Bei den Vegetabilien geht der Sättigungswert im allgemeinen parallel mit dem Eiweißgehalt. Das sieht man besten beim Sojamehl und bei der Nährhefe mit ihrem 40—50% Gehalt an Eiweiß. Maßgebend für den höheren Sättigungswert des Eiweißes ist wahrscheinlich die längere und stärkere Beanspruchung der Verdauungsorgane im ganzen. Die Verweildauer im Magen ist dabei wohl nur ein Teilfaktor und nicht einmal der wichtigste.

Wichtiger als alle genannten Qualitäten der Nahrung und letztlich entscheidend ist ihre Wirksamkeit im Gesamtorganismus. Für diese ist bestimmend der qualitativ und quantitativ richtige Gehalt an Nahrstoffen jeder Art. Vollwirksam kann auch eine schwer verdauliche und unbekömmliche Nahrung sein, wenn sie nur richtig zusammengesetzt ist. Es ist ein weitverbreiteter Irrtum anzunehmen, daß eine appetitlos gegessene Mahlzeit nicht anschlägt. Mag der Succus psychicus auch fehlen, so werden doch genügend Verdauungsfermente im Magen und Darm zur Aufspaltung abgesondert, und die Resorption ist annähernd die gleiche wie ohne Essensfreudigkeit.

a) Die animalischen Nahrungsmittel

Sie sind in der Ernährung die Hauptquellen des Eiweißes. Nur das animalische Eiweiß ist vollwertig und soll deshalb mindestens zur Hälfte, am zweckmäßigsten ⅔, des Eiweißbedarfes des Menschen decken. An der Spitze stehen die tierischen

Organe Es handelt sich dabei vor allem um das Muskelfleisch aber auch um die gleichfalls sehr wertvollen sogenannten Innereien (Herz Leber Niere Zunge Hirn Milz Lungen Darm)

Das *Fleisch* enthalt sowohl Globulin (Myosin) wie Albumin die beim Kochen coagulieren Der Eiweißgehalt ist um so großer je magerer die Tiere sind er kann bis zu 30% betragen der Glykogengehalt ist maximal 1% der Fettgehalt schwankt je nach dem Mastungsgrad der Tiere Der Extrakt enthalt Kreatin Kreatinin Sarcosin und Purine die beim Kochen in die sogenannte Bouillon ubergehen und ihr den angenehmen Magen und Darm aft anregenden Geschmack verleihen

Das Fleisch wird nur selten in gewissen Gegenden (Norddeutschland) roh gegessen als Beafsteak à la Tatare oder Hackfleisch Meist wird es gekocht dabei verliert es etwa $^2/_5$ seines Gewichtes das Eiweiß gerinnt das Bindegewebe gelatiniert und die Extraktivstoffe treten aus Beim Dampfen bei gleichfalls hohen Temperaturen geschieht das Garwerden im geschlossenen Topf mit wenig Wasser Beim Braten wird uberhaupt kein Wasser verwandt sondern nur etwas Fett das in Verbindung mit dem Eiweiß die besonders wohlschmeckende gerostete Kruste bildet Der Braten bleibt im Inneren saftig da durch die harte Außenzone kein Wasser entweichen kann Mit steigender Dauer und Hohe der Temperatureinwirkung wird allerdings auch das Innere ausgetrocknet das rote Hamoglobin geht in die Leukoverbindung uber

Schmoren ist eine Kombination von leichtem Anbraten mit anschließendem Kochen Zu erwahnen ist noch das Grillen und das Infraroterhitzen das das Fleisch in wenigen Minuten gar macht

Innereien und Fische werden prinzipiell in der gleichen Weise wie das Fleisch zubereitet

Fleisch von Knorpel Sehnen großeren Fettmengen usw befreit ist ebenso wie gereinigter Fisch ausgesprochen gut verdaulich Sie regen die Magen und Darmsekretion an Die Verweildauer im Magen ist bei gekochtem Fisch nur 2—3 Std bei gekochtem Fleisch 3—4 bei gebratenem Fleisch 4—5 Std Die Resorption im Darm ist ausgezeichnet fast quantitativ so daß der Kotstickstoff fast nur aus Bakterien und Sekreten stammt [Lit hierfur wie fur die Ausnutzung aller ubrigen Nahrungsmittel bei v NOORDEN u SALOMON (Z) in ihrem Standardwerk Allgemeine Diatetik]

Die Bekommlichkeit von magerem gut gekochtem und gekautem Fleisch ist sehr gut mit steigendem Fettgehalt nimmt sie etwas ab Fast immer hinterlaßt es in Mengen von 100—150 g fur Stunden ein angenehmes Sattigungsgefuhl Etwas weniger verdaulich und bekommlich sind die aus tierischen Organen hergestellten Wurste da sie z T fettreich z T weniger wertvolles Material enthalten und vielfach gerauchert sind Eine Ausnahme macht die sogenannte Blunse die nur aus Blut und etwas Mehl besteht

Ein hochwertiges Nahrungsmittel ist das *Ei* mit 5(al Von dem durchschnittlichen Gewicht von etwa 50 g entfallen 60% auf das Eiweiß 30% auf den Dotter der Rest auf die Schale Der Dotter der durch ein feines Keratinhautchen von dem umgebenden Eierklar getrennt ist ist mit 16 5% N haltiger Substanz und 32% Fett der wesentlich wertvollere Teil Es gibt Menschen die das Ei roh durch doppeltes Anstechen der Schale austrinken Im allgemeinen wird es aber besser roh in Rotwein Kognak Suppen oder Bouillon verabreicht Die beliebteste Form ist zweifellos das je nach Wunsch $3^1/_2$—5 min gekochte Ei mit Salz und eventuell Butter

Die Bratform sind Ruhreier und Spiegeleier mit etwas Fett In dieser Art sind sie etwas schwerer zu verdauen am schwersten in hartgesottener Form da hier das Ei etwa 3 Std im Magen liegt Die Resorption der Eier im Darm ist fast

Die Reaktionen des Organismus sind weitgehend abhängig von der individuellen Konstitution. Genau die gleiche Nahrung am gleichen Tisch kann dem einen behagen und den anderen belästigen. Besonders ist das der Fall, wenn gegen ein oder mehrere Nahrungsmittel eine Idiosynkrasie oder Anaphylaxie vorliegt. Daß Kranke sich oft wesentlich anders verhalten als Gesunde, ist selbstverständlich. Es soll in diesem Kapitel auf die Verwendung der einzelnen Nahrungsmittel für die Diättherapie der verschiedensten Krankheiten nicht eingegangen werden.

Weiter verlangen wir von einer richtigen Ernährung, daß die Nahrung uns sättigt, nicht nur überhaupt, sondern auch für eine längere Zeit und die Nacht. Der sogenannte Sättigungswert hängt von diesen beiden Erfordernissen ab. Das Sättigungsgefühl ist ein in seiner Entstehung sehr komplizierter, somatisch ausgelöster psychischer Vorgang. Die primäre Ursache ist wahrscheinlich der gedeckte Zellbedarf an Nährstoffen. Dazu kommen aber gastrogene Faktoren in Gestalt einer Steigerung des Drucks im Mageninneren (NEISSER u. BRÄUNING). Beim Gesunden genügt schon Trinken von 800—850 cm³ Wasser oder Genuß von 200 g Kartoffelbrei, um ein allerdings meist rasch vorübergehendes Sättigungsgefühl zu erzeugen. In diesem Falle zeigt es natürlich nicht an, daß der Nahrungsbedarf gedeckt ist.

Ebenso wie das Hungergefühl hat auch das Sättigungsgefühl sehr verschiedene Intensitätsgrade. Sie reichen vom Verschwinden des Hungergefühls (Neutralpunkt) bis zur Übersättigung, d. h. der Unmöglichkeit, überhaupt noch weitere Nahrung aufzunehmen, ohne daß es zu heftigsten Beschwerden wie Übelkeit und Erbrechen kommt. Von der Pathologie des Sättigungsgefühls, das bei Krankheiten, besonders in der Genese mancher Fettsuchtformen eine Rolle spielt, wird erst später die Rede sein.

Die Sättigungsfähigkeit der einzelnen Nahrungsmittel ist sehr verschieden und z. T. auch von der Art der Zubereitung abhängig. Bei den animalischen ist sie im allgemeinen am größten oder zum mindesten am nachhaltigsten. Fleisch, Fisch, Käse, Eier sättigen stärker und vor allem länger als Zucker, Fette und Vegetabilien. Gebratenes Fleisch hat im allgemeinen einen größeren Sättigungswert als gekochtes. Am ausgesprochensten und bekanntesten sind die Unterschiede beim Ei. Das hartgesottene Ei sättigt bedeutend stärker und länger als das rohe oder weichgekochte. Bei den Vegetabilien geht der Sättigungswert im allgemeinen parallel mit dem Eiweißgehalt. Das sieht man besten beim Sojamehl und bei der Nährhefe mit ihrem 40—50 % Gehalt an Eiweiß. Maßgebend für den höheren Sättigungswert des Eiweißes ist wahrscheinlich die längere und stärkere Beanspruchung der Verdauungsorgane im ganzen. Die Verweildauer im Magen ist dabei wohl nur ein Teilfaktor und nicht einmal der wichtigste.

Wichtiger als alle genannten Qualitäten der Nahrung und letztlich entscheidend ist ihre Wirksamkeit im Gesamtorganismus. Für diese ist bestimmend der qualitativ und quantitativ richtige Gehalt an Nährstoffen jeder Art. Voll wirksam kann auch eine schwer verdauliche und unbekömmliche Nahrung sein, wenn sie nur richtig zusammengesetzt ist. Es ist ein weitverbreiteter Irrtum, anzunehmen, daß eine appetitlos gegessene Mahlzeit nicht anschlägt. Mag der Succus psychicus auch fehlen, so werden doch genügend Verdauungsfermente im Magen und Darm zur Aufspaltung abgesondert und die Resorption ist annähernd die gleiche wie ohne Essensfreudigkeit.

a) Die animalischen Nahrungsmittel

Sie sind in der Ernährung die Hauptquellen des Eiweißes. Nur das animalische Eiweiß ist vollwertig und soll deshalb mindestens zur Hälfte, am zweckmäßigsten ⅔ des Eiweißbedarfes des Menschen decken. An der Spitze stehen die tierischen

rgane Es handelt sich dabei vor allem um das Muskelfleisch aber auch um die leichfalls sehr wertvollen sogenannten Innereien (Herz Leber Niere Zunge Hirn ilz Lungen Darm)

Das *Fleisch* enthält sowohl Globulin (Myosin) wie Albumin die beim Kochen oagulieren Der Eiweißgehalt ist um so größer je magerer die Tiere sind er kann is zu 30% betragen der Glykogengehalt ist maximal 1% der Fettgehalt schwankt nach dem Mastungsgrad der Tiere Der Extrakt enthält Kreatin Kreatinin arcosin und Purine die beim Kochen in die sogenannte Bouillon übergehen und ir den angenehmen Magen und Darmsaft anregenden Geschmack verleihen

Das Fleisch wird nur selten in gewissen Gegenden (Norddeutschland) roh ge essen als Beafsteak à la Tatare oder Hackfleisch Meist wird es gekocht dabei erliert es etwa ²/₅ seines Gewichtes das Eiweiß gerinnt das Bindegewebe gelatiniert und die Extraktivstoffe treten aus Beim Dämpfen bei gleichfalls hohen Tem eraturen geschieht das Garwerden im geschlossenen Topf mit wenig Wasser Beim Braten wird überhaupt kein Wasser verwandt sondern nur etwas Fett das in Verbindung mit dem Eiweiß die besonders wohlschmeckende geröstete Kruste ildet Der Braten bleibt im Inneren saftig da durch die harte Außenzone kein Wasser entweichen kann Mit steigender Dauer und Höhe der Temperatur inwirkung wird allerdings auch das Innere ausgetrocknet das rote Hämoglobin geht in die Leukoverbindung über

Schmoren ist eine Kombination von leichtem Anbraten mit anschließendem Kochen Zu erwähnen ist noch das Grillen und das Infraroterhitzen das das Fleisch in wenigen Minuten gar macht

Innereien und Fische werden prinzipiell in der gleichen Weise wie das Fleisch zubereitet

Fleisch von Knorpel Sehnen größeren Fettmengen usw befreit ist ebenso wie gereinigter Fisch ausgesprochen gut verdaulich Sie regen die Magen und Darm sekretion an Die Verweildauer im Magen ist bei gekochtem Fisch nur 2—3 Std bei gekochtem Fleisch 3—4 bei gebratenem Fleisch 4—5 Std Die Resorption im Darm ist ausgezeichnet fast quantitativ so daß der Kotstickstoff fast nur aus Bakterien und Sekreten stammt [Lit hierfür wie für die Ausnutzung aller übrigen Nahrungsmittel bei v NOORDEN u SALOMON (Z) in ihrem Standardwerk All gemeine Diätetik]

Die Bekömmlichkeit von magerem gut gekochtem und gekautem Fleisch ist sehr gut mit steigendem Fettgehalt nimmt sie etwas ab Fast immer hinterläßt es in Mengen von 100—150 g für Stunden ein angenehmes Sättigungsgefühl Etwas weniger verdaulich und bekömmlich sind die aus tierischen Organen hergestellten Würste da sie z T fettreich z T weniger wertvolles Material enthalten und vielfach geräuchert sind Eine Ausnahme macht die sogenannte Blunse die nur aus Blut und etwas Mehl besteht

Ein hochwertiges Nahrungsmittel ist das *Ei* mit 5 Cal Von dem durchschnittlichen Gewicht von etwa 50 g entfallen 60% auf das Eiweiß 30% auf den Dotter der Rest auf die Schale Der Dotter der durch ein feines Keratinhäutchen von dem umgebenden Eierklar getrennt ist ist mit 16 5% N haltiger Substanz und 32% Fett der wesentlich wertvollere Teil Es gibt Menschen die das Ei roh durch doppeltes Anstechen der Schale austrinken Im allgemeinen wird es aber besser roh in Portwein Kognak Suppen oder Bouillon verabreicht Die beliebteste Form ist zweifellos das je nach Wunsch 3½—5 min gekochte Ei mit Salz und eventuell Butter

Die Bratform sind Rühreier und Spiegeleier mit etwas Fett In dieser Art sind sie etwas schwerer zu verdauen am schwersten in hartgesottener Form da hier das Ei etwa 3 Std im Magen liegt Die Resorption der Eier im Darm ist fast

Die Reaktionen des Organismus sind weitgehend abhängig von der individuellen Konstitution. Genau die gleiche Nahrung am gleichen Tisch kann dem einen behagen und den anderen belästigen. Besonders ist das der Fall, wenn gegen ein oder mehrere Nahrungsmittel eine Idiosynkrasie oder Anaphylaxie vorliegt. Daß Kranke sich oft wesentlich anders verhalten als Gesunde, ist selbstverständlich. doch soll in diesem Kapitel auf die Verwendung der einzelnen Nahrungsmittel für die Diättherapie der verschiedensten Krankheiten nicht eingegangen werden.

Weiter verlangen wir von einer richtigen Ernährung, daß die Nahrung uns sättigt, nicht nur überhaupt, sondern auch für eine längere Zeit und die Nacht. Der sogenannte Sättigungswert hängt von diesen beiden Erfordernissen ab. Das Sättigungsgefühl ist ein in seiner Entstehung sehr komplizierter somatisch ausgelöster psychischer Vorgang. Die primäre Ursache ist wahrscheinlich der gedeckte Zellbedarf an Nährstoffen. Dazu kommen aber gastrogene Faktoren in Gestalt einer Steigerung des Druckes im Mageninneren (Neisser u. Brauning). Beim Gesunden genügt schon Trinken von 800—850 cm³ Wasser oder Genuß von 200 g Kartoffelbrei, um ein allerdings meist rasch vorübergehendes Sättigungsgefühl zu erzeugen. In diesem Falle zeigt es natürlich nicht an, daß der Nahrungsbedarf gedeckt ist.

Ebenso wie das Hungergefühl hat auch das Sättigungsgefühl sehr verschiedene Intensitätsgrade. Sie reichen vom Verschwinden des Hungergefühls (Neutralpunkt) bis zur Übersättigung, d. h. der Unmöglichkeit, überhaupt noch weitere Nahrung aufzunehmen, ohne daß es zu heftigsten Beschwerden wie Übelkeit und Erbrechen kommt. Von der Pathologie des Sättigungsgefühls, das bei Krankheiten besonders in der Genese mancher Fettsuchtformen eine Rolle spielt, wird erst später die Rede sein.

Die Sättigungsfähigkeit der einzelnen Nahrungsmittel ist sehr verschieden und z. T. auch von der Art der Zubereitung abhängig. Bei den animalischen ist sie im allgemeinen am größten oder zum mindesten am nachhaltigsten. Fleisch, Fisch, Käse, Eier sättigen stärker und vor allem länger als Zucker, Fette und Vegetabilien. Gebratenes Fleisch hat im allgemeinen einen größeren Sättigungswert als gekochtes. Am ausgesprochensten und bekanntesten sind die Unterschiede beim Ei. Das hartgesottene Ei sättigt bedeutend stärker und länger als das rohe oder weichgekochte. Bei den Vegetabilien geht der Sättigungswert im allgemeinen parallel mit dem Eiweißgehalt. Das sieht man besten beim Sojamehl und bei der Nährhefe mit ihrem 40—50% Gehalt an Eiweiß. Maßgebend für den höheren Sättigungswert des Eiweißes ist wahrscheinlich die längere und stärkere Beanspruchung der Verdauungsorgane im ganzen. Die Verweildauer im Magen ist dabei wohl nur ein Teilfaktor und nicht einmal der wichtigste.

Wichtiger als alle genannten Qualitäten der Nahrung und letztlich entscheidend ist ihre Wirksamkeit im Gesamtorganismus. Für diese ist bestimmend der qualitativ und quantitativ richtige Gehalt an Nährstoffen jeder Art. Vollwirksam kann auch eine schwer verdauliche und unbekömmliche Nahrung sein, wenn sie nur richtig zusammengesetzt ist. Es ist ein weitverbreiteter Irrtum, anzunehmen, daß eine appetitlos gegessene Mahlzeit nicht anschlägt. Mag der Succus psychicus auch fehlen, so werden doch genügend Verdauungsfermente im Magen und Darm zur Aufspaltung abgesondert und die Resorption ist annähernd die gleiche wie ohne Essensfreudigkeit.

a) Die animalischen Nahrungsmittel

Sie sind in der Ernährung die Hauptquellen des Eiweißes. Nur das animalische Eiweiß ist vollwertig und soll deshalb mindestens zur Hälfte, am zweckmäßigsten zu ⅔, des Eiweißbedarfes des Menschen decken. An der Spitze stehen die tierischen

Organe Es handelt sich dabei vor allem um das Muskelfleisch aber auch um die gleichfalls sehr wertvollen sogenannten Innereien (Herz Leber Niere Zunge Hirn Milz Lungen Darm)

Das *Fleisch* enthalt sowohl Globulin (Myosin) wie Albumin die beim Kochen coagulieren Der Eiweißgehalt ist um so großer je magerer die Tiere sind er kann bis zu 30% betragen der Glykogengehalt ist maximal 1% der Fettgehalt schwankt je nach dem Mastungsgrad der Tiere Der Extrakt enthalt Kreatin Kreatinin Sarcosin und Purine die beim Kochen in die sogenannte Bouillon ubergehen und ihr den angenehmen Magen und Darmsaft anregenden Geschmack verleihen

Das Fleisch wird nur selten in gewissen Gegenden (Norddeutschland) roh gegessen als Beafsteak à la Tatare oder Hackfleisch Meist wird es gekocht dabei verliert es etwa $^2/_3$ seines Gewichtes das Eiweiß gerinnt das Bindegewebe gelatiniert und die Extraktivstoffe treten aus Beim Dampfen bei gleichfalls hohen Temperaturen geschieht das Garwerden im geschlossenen Topf mit wenig Wasser Beim Braten wird uberhaupt kein Wasser verwandt sondern nur etwas Fett das in Verbindung mit dem Eiweiß die besonders wohlschmeckende gerostete Kruste bildet Der Braten bleibt im Inneren saftig da durch die harte Außenzone kein Wasser entweichen kann Mit steigender Dauer und Hohe der Temperatureinwirkung wird allerdings auch das Innere ausgetrocknet das rote Hamoglobin geht in die Leukoverbindung uber

Schmoren ist eine Kombination von leichtem Anbraten mit anschließendem Kochen Zu erwahnen ist noch das Grillen und das Infraroterhitzen das das Fleisch in wenigen Minuten gar macht

Innereien und Fische werden prinzipiell in der gleichen Weise wie das Fleisch zubereitet

Fleisch von Knorpel Sehnen großeren Fettmengen usw befreit ist ebenso wie gereinigter Fisch ausgesprochen gut verdaulich Sie regen die Magen und Darmsekretion an Die Verweildauer im Magen ist bei gekochtem Fisch nur 2—3 Std bei gekochtem Fleisch 3—4 bei gebratenem Fleisch 4—5 Std Die Resorption im Darm ist ausgezeichnet fast quantitativ so daß der Kotstickstoff fast nur aus Bakterien und Sekreten stammt [Lit hierfur wie fur die Ausnutzung aller ubrigen Nahrungsmittel bei V NOORDEN u SALOMON (7) in ihrem Standardwerk Allgemeine Diatetik]

Die Bekommlichkeit von magerem gut gekochtem und gekautem Fleisch ist sehr gut mit steigendem Fettgehalt nimmt sie etwas ab Fast immer hinterlaßt es in Mengen von 100—150 g fur Stunden ein angenehmes Sattigungsgefuhl Etwas weniger verdaulich und bekommlich sind die aus tierischen Organen hergestellten Wurste da sie z T fettreich z T weniger wertvolles Material enthalten und vielfach geraucherb sind Eine Ausnahme macht die sogenannte Blunse die nur aus Blut und etwas Mehl besteht

Ein hochwertiges Nahrungsmittel ist das Ei mit 5 Cal Von dem durchschnittlichen Gewicht von etwa 50 g entfallen 60% auf das Eiweiß 30% auf den Dotter der Rest auf die Schale Der Dotter der durch ein feines Keratinhautchen von dem umgebenden Eierklar getrennt ist ist mit 16% N haltiger Substanz und 32% Fett der wesentlich wertvollere Teil Es gibt Menschen die das Ei roh durch doppeltes Anstechen der Schale austrinken Im allgemeinen wird es aber besser roh in Rotwein Kognak Suppen oder Bouillon verabreicht Die beliebteste Form ist zweifellos das je nach Wunsch $3^1/_2$—5 min gekochte Ei mit Salz und eventuell Butter

Die Bratform sind Ruhreier und Spiegeleier mit etwas Fett In dieser Art sind sie etwas schwerer zu verdauen am schwersten in hartgesottener Form da hier das Ei etwa 3 Std im Magen liegt Die Resorption der Eier im Darm ist fast

Die Reaktionen des Organismus sind weitgehend abhangig von der individuellen Konstitution Genau die gleiche Nahrung am gleichen Tisch kann dem einen behagen und den anderen belastigen Besonders ist das der Fall wenn gegen ein oder mehrere Nahrungsmittel eine Idiosynkrasie oder Anaphylaxie vorliegt Daß Kranke sich oft wesentlich anders verhalten als Gesunde ist selbstverstandlich, doch soll in diesem Kapitel auf die Verwendung der einzelnen Nahrungsmittel für die Diatotherapie der verschiedensten Krankheiten nicht eingegangen werden.

Weiter verlangen wir von einer richtigen Ernahrung daß die Nahrung uns sattigt nicht nur uberhaupt sondern auch fur eine langere Zeit und die Nahrung Der sogenannte Sattigungswert hangt von diesen beiden Erfordernissen ab Das Sattigungsgefuhl ist ein in seiner Entstehung sehr komplizierter somatisch ausgeloster psychischer Vorgang Die primäre Ursache ist wahrscheinlich der gedeckte Zellbedarf an Nahrstoffen Dazu kommen aber gastrogene Faktoren in Gestalt einer Steigerung des Drucks im Mageninneren (NEISSER u BRAUNING) Beim Gesunden genugt schon Trinken von 800—850 cm³ Wasser oder Genuß von 200 g Kartoffelbrei um ein allerdings meist rasch vorubergehendes Sattigungsgefuhl zu erzeugen In diesem Falle zeigt es naturlich nicht an daß der Nahrungsbedarf gedeckt ist

Ebenso wie das Hungergefuhl hat auch das Sattigungsgefuhl sehr verschiedene Intensitatsgrade Sie reichen vom Verschwinden des Hungergefuhls (Neutralpunkt) bis zur Übersattigung d h der Unmoglichkeit uberhaupt noch weitere Nahrung aufzunehmen ohne daß es zu heftigsten Beschwerden wie Übelkeit und Erbrechen kommt Von der Pathologie des Sattigungsgefuhls das bei Krankheiten, besonders in der Genese mancher Fettsuchtformen eine Rolle spielt wird erst spater die Rede sein

Die Sattigungsfahigkeit der einzelnen Nahrungsmittel ist sehr verschieden und z T auch *von der Art der Zubereitung abhangig* Bei den animalischen ist sie im allgemeinen am großten oder zum mindesten am nachhaltigsten Fleisch Fisch Kase Eier sattigen starker und vor allem langer als Zucker Fette und Vegetabilien Gebratenes Fleisch hat im allgemeinen einen großeren Sattigungswert als gekochtes. Am ausgesprochensten und bekanntesten sind die Unterschiede beim Ei Das hart gesottene Ei sattigt bedeutend starker und langer als das rohe oder weich gekochte Bei den Vegetabilien geht der Sattigungswert im allgemeinen parallel mit dem Eiweißgehalt Das sieht man besten beim Sojamehl und bei der Nahrhefe mit ihrem 40—50% Gehalt an Eiweiß Maßgebend fur den hoheren Sattigungswert des Eiweißes ist wahrscheinlich die langere und starkere Beanspruchung der Verdauungsorgane im ganzen Die Verweildauer im Magen ist dabei wohl nur ein Teilfaktor und nicht einmal der wichtigste

Wichtiger als alle genannten Qualitaten der Nahrung und letztlich entscheidend ist ihre Wirksamkeit im Gesamtorganismus Fur die ei t bestimmend der qualitativ und quantitativ richtige Gehalt an Nahrstoffen jeder Art Voll wirksam kann auch eine schwer verdauliche und unbekommliche Nahrung sein wenn sie nur richtig zusammengesetzt ist Es ist ein weitverbreiteter Irrtum anzunehmen daß eine appetitlos gegessene Mahlzeit nicht anschlagt Mag der Succus psychicus auch fehlen so werden doch genugend Verdauungsfermente im Magen und *Darm* zur Aufspaltung abgesondert und die Resorption ist annahernd die gleiche wie ohne Essensfreudigkeit

a) Die animalischen Nahrungsmittel

in der Ernahrung die Hauptquellen des Eiweißes Nur das animalische ist vollwertig und soll deshalb mindestens zur Halfte am zweckmaßigsten des Eiweißbedarfes des Menschen decken An der Spitze stehen die tierischen

öle und tierische Fette sind vor allem durch ihren hohen Caloriengehalt (bis 920) für die Ernährung besonders wichtig.

Butter ist das emulgierte Fett der Milch in wäßriger Lösung. Es muß im Butterfaß oder in besonderen Maschinen geschlagen werden, damit die Eiweißhüllen der Fettkügelchen gesprengt werden, so daß eine homogene Masse entsteht und das Wasser möglichst weitgehend entfernt wird. Der verschiedene Geschmack der verschiedenen Butterarten ist auf die Verschiedenartigkeit der Tierfütterung und vor allem der bei der Butterbereitung mitwirkenden Bacterien zurückzuführen. Der Hauptaromastoff ist Diacetyl. Die Farbe rührt von der Ernährung der milchproduzierenden Tiere her. Die Gelbfärbung ist am intensivsten bei Grünfutter und hohem Carotingehalt.

Der Butter sehr ähnlich ist die *Margarine*. Zu ihrer Herstellung nach dem heute abgeänderten Verfahren von MÈGE MOURIÈS [1878. Näheres bei J. KÖNIG (Z) S. 330] werden feste Fette und Talge möglichst bei niedriger Temperatur geschmolzen und mit Milch oder Rahm im Butterfaß stundenlang durcheinander gerührt, die abgelassene rahmähnliche Emulsion, die wie Majonäse aussieht, wird mit eiskalten Wasserstrahlen bis zur Erstarrung des Fettes behandelt und dann durch Walzen ausgeknetet bis zur gewünschten Form. Statt tierischer Fette oder Talgmaterials werden heute meist pflanzliche Öle wie Baumwollsamenöl, *Cocosfett, Palmkernöl, Erdnußöl, Sesamöl* usw. *verwandt. Der Hauptunterschied* gegenüber der Butter besteht in dem weitgehenden oder vollständigen Mangel an fettlöslichen Vitaminen, die aber fabrikatorisch meist zugesetzt werden.

Die Darmausnutzung beim gesunden Menschen ist bei Mengen bis etwa 150 g bei Butter und Margarine sehr gut (95—96%). Erst recht gilt das für die meist kleineren Mengen in der gewöhnlichen Nahrung. An der Spitze der Speiseöle steht das *Olivenöl*. Demgegenüber treten Sesam, Erdnuß, Mohn, Rüb und andere Öle erheblich zurück. Sie werden meist zur Margarinefabrikation benutzt. Als Calorienspender werden die Fette auch in der Krankenernährung weitgehend verwendet.

b) Die pflanzlichen Nahrungsmittel

Sie setzen sich zusammen aus Zucker, Honig, Gemüsen, Obstarten und Nüssen. Der Zucker wird entweder aus Zuckerrohr oder aus Zuckerrüben gewonnen. Es handelt sich dabei um das Disaccharid Rohrzucker, die Syrupe (Melasse) sind die noch verunreinigten Kochextrakte aus den Zuckerrüben. Der Honig wird von den Bienen im Bienenstock aus Pflanzenmaterial (Blütennektarien) hergestellt. Zucker, Sirupe und Honig stellen die reinste Form der Kohlenhydratdarreichung dar, werden ausgezeichnet resorbiert und sind in nicht allzu großen Mengen sehr bekömmlich.

Die *Getreidearten* und die aus ihnen hergestellten Produkte sind der Hauptbestandteil unserer Nahrung. Auf ihre Geschichte kann hier nicht eingegangen werden [vgl. darüber vor allem MAURIZIO, ZIEGELMAYER (Z) und HINTZE (Z)]. Gerste, Weizen und Hirse sind anscheinend die ältesten Getreidearten. Der Roggen wird zuerst von dem jüngeren PLINIUS (78 n. Chr.) erwähnt. Ursprünglich wurden daraus nur Breie und Fladengebäcke hergestellt. Die sehr viel kompliziertere Verarbeitung zu Brot reicht anscheinend nur etwa 2000 Jahre zurück. Nur Weizen und Roggen läßt sich dafür gut verwenden, weil nur diese beiden Getreidearten einen für die Herstellung guter Brote geeigneten Klebergehalt besitzen.

Das Getreidekorn besteht aus 3 Schichten: der Fruchtschale, vorwiegend aus Cellulose, der Aleuron- oder Kleberschicht, die reich an Eiweiß, Fett, Mineralien und Vitaminen ist, und dem Keimling, aus dem die neue Pflanze sich entwickelt.

quantitativ Das Ei spielt in der Diatetik eine besonders wichtige Rolle *nicht nur* fur Magendarmkranke sondern auch bei Fieberkranken und zur Auffutterung Appetitloser da es sich wegen seines Geschmacks bei fast allen Menschen besonderer Beliebtheit erfreut

Die *Milch* ist in mancher Beziehung das idealste Nahrungsmittel da es die Hauptnahrstoffe in Mengen von 3 5—4 5% gelost bzw emulgiert enthalt

Zur Verwendung kommt hauptsachlich die Kuhmilch daneben noch Ziegenmilch doch wird in gewissen Landern auch die Milch anderer Tiere getrunken

Die Milch muß zur Bakterienabtotung aufgekocht werden Das sogenannte Pasteurisieren besteht in einer Erhitzung von 5 min bis auf 65—70 C Leider wird besonders im warmen Sommer oder bei schwulem Wetter die Milch durch Ansiedelung von Milchsaurebacillen leicht sauer und gerinnt durch Ausfallen der Eiweißkorper

Auch in dieser Form ist die Milch sehr beliebt Sonderformen der angesauerten Milch sind *Joghurt* und *Kefir* Bei dem ersteren einem in der Turkei sehr beliebten Getranke geschieht die Ansauerung durch Impfen der gekochten Milch mit dem sogenannten Majaferment einem kauflichen Pilzgemisch beim Kefir durch getrocknete Kefirpilze die gleichzeitig auch vergaren und das Milcheiweiß z T in Pepton umwandeln

Buttermilch ist der Milchrest der bei spontaner bakterieller Sauerung nach Absetzen des Fettes zuruckbleibt Dieses an der Oberflache sich ansammelnde Fett ist die *Sahne* oder der *Rahm* Erfolgt die Abscheidung aus Vollmilch so handelt es sich um sogenannten sußen Rahm bei derjenigen von Sauermilch um sauren Rahm Der gewohnliche Rahm enthalt 10—20% Fett der Schlagrahm sogar bis 50% mit 400 Calorien pro 100 cm³ Der sehr hochwertige Rahm entweder unvermischt oder in Kaffee Kakao sußen Speisen und Eisgenossen nimmt in der Krankenernahrung *einen wichtigen Platz ein Milch in jeder Form mit Ausnahme* großer Mengen von Rahm werden vom Darm vollstandig resorbiert Die Bekommlichkeit ist oft weniger gut da bei manchen Menschen Druckgefuhl in der Magengegend Flatulenz manchmal sogar Durchfalle auftreten konnen Auch gibt es zahlreiche Menschen die Vollmilch in großerer Menge wegen ihres faden unausgepragten Geschmackes ablehnen

Neben der Butter ist der *Kase* das wichtigste Milchprodukt Der Quark ist das Eiweißgerinnungsprodukt der Milch wobei die sogenannte Molke ubrig bleibt

Aus der Milch werden durch z T recht komplizierte Verfahren [Naheres z B bei SHERMAN (Z) VON NOORDEN SALOMON (Z) HEUPKE (Z) MACLESTER (Z)] und unter Verwendung z T besonderer fur manche Kasearten spezifischer Bacillen die bekannten Fettkase wie Emmentaler Edamer Camembert Gervais Gorgonzola Belpaese Portsalut usw mit 22—38% Fett und 14—28% Eiweiß Halbfettkase (27% Eiweiß und 12% Fett) und Magerkase (37% Eiweiß und 5% Fett) hergestellt

Die Meinungen uber die Verdaulichkeit und Bekommlichkeit des Kases gehen auch in der Literatur merkwurdig auseinander Die zweifellos manchmal vorhandenen Beschwerden fuhrt SHERMAN (Z) auf die Wirkung von fluchtigen Sauren und von besonderen vielleicht toxischen Eiweißspaltungsprodukten z T auch auf das unzweckmaßige Essen zwischen den Mahlzeiten oder am Ende sehr reichlicher Mahlzeiten zuruck

Im allgemeinen werden die Kasearten gut vertragen und gut ausgenutzt der N und Fettgehalt zu 93—97% als Zulage zu einer Brot Obst Kost allerdings nur zu 90% Durch ihren hohen Eiweiß und Fettgehalt und ihren den meisten Menschen sehr angenehmen Geschmack ist der Kase ein besonders hochwertiges Nahrungsmittel fur Gesunde und Kranke Öle Butter und andere Fette wie Margarine Pflanzen

ole und tierische Fette sind vor allem durch ihren hohen Caloriengehalt (bis 920) fur die Ernahrung besonders wichtig

Butter ist das emulgierte Fett der Milch in waßriger Losung Es muß im Butterfaß oder in besonderen Maschinen geschlagen werden damit die Eiweißhullen der Fettkugelchen gesprengt werden so daß eine homogene Masse entsteht und das Wasser moglichst weitgehend entfernt wird Der verschiedene Geschmack der verschiedenen Butterarten ist auf die Verschiedenartigkeit der Tierfutterung und vor allem der bei der Butterbereitung mitwirkenden Bacterien zuruckzufuhren Der Hauptaromastoff ist Diacetyl Die Farbe ruhrt von der Ernahrung der milchproduzierenden Tiere her Die Gelbfarbung ist am intensivsten bei Grunfutter und hohem Carotingehalt

Der Butter sehr ahnlich ist die *Margarine* Zu ihrer Herstellung nach dem heute abgeanderten Verfahren von MÈGE MOURIES (1878 Naheres bei J KONIG (Z) S 330) werden feste Fette und Talge moglichst bei niedriger Temperatur geschmolzen und mit Milch oder Rahm im Butterfaß stundenlang durcheinander geruhrt die abgelassene rahmahnliche Emulsion die wie Majonase aussieht wird mit eiskalten Wasserstrahlen bis zur Erstarrung des Fettes behandelt und dann durch Walzen ausgeknetet bis zur gewunschten Form Statt tierischer Fette oder Talgmaterials werden heute meist pflanzliche Öle wie Baumwollsamenol Cocosfett Palmkernol Erdnußol Sesamol usw verwandt Der Hauptunterschied gegenuber der Butter besteht in dem weitgehenden oder vollstandigen Mangel an fettloslichen Vitaminen die aber fabrikatorisch meist zugesetzt werden

Die Darmausnutzung beim gesunden Menschen ist bei Mengen bis etwa 150 g bei Butter und Margarine sehr gut (95—96%) Erst recht gilt das fur die meist kleineren Mengen in der gewohnlichen Nahrung An der Spitze der Speiseole steht das *Olivenol* Demgegenuber treten Sesam Erdnuß Mohn Rub und andere Öle erheblich zuruck Sie werden meist zur Margarinefabrikation benutzt Als Calorienspender werden die Fette auch in der Krankenernahrung weitgehend verwendet

b) Die pflanzlichen Nahrungsmittel

Sie setzen sich zusammen aus Zucker Honig Gemusen Obstarten und Nussen Der Zucker wird entweder aus Zuckerrohr oder aus Zuckerruben gewonnen Es handelt sich dabei um das Disaccharid Rohrzucker die Syrupe (Melasse) sind die noch verunreinigten Kochextrakte aus den Zuckerruben Der Honig wird von den Bienen im Bienenstock aus Pflanzenmaterial (Blutennektarien) hergestellt Zucker Sirupe und Honig stellen die reinste Form der Kohlenhydratdarreichung dar werden au gezeichnet resorbiert und sind in nicht allzu großen Mengen sehr bekommlich

Die *Getreidearten* und die aus ihnen hergestellten Produkte sind der Hauptbestandteil unserer Nahrung Auf ihre Geschichte kann hier nicht eingegangen werden (vgl daruber vor allem MAURIZIO ZIEGELMAYER (Z) und HINTZE (Z)) Gerste Weizen und Hirse sind anscheinend die altesten Getreidearten Der Roggen wird zuerst von dem jungeren PLINIUS (78 n Chr) erwahnt Ursprunglich wurden daraus nur Breie und Fladengebacke hergestellt Die sehr viel komplziertere Verarbeitung zu Brot reicht anscheinend nur etwa 2000 Jahre zuruck Nur Weizen und Roggen laßt sich dafur gut verwenden weil nur diese beiden Getreidearten einen fur die Herstellung guter Brote geeigneten Klebergehalt besitzen

Das Getreidekorn besteht aus 3 Schichten der Fruchtschale vorwiegend aus Cellulose der Aleuron oder Kleberschicht die reich an Eiweiß Fett Mineralien und Vitaminen ist und dem Keimling aus dem die neue Pflanze sich entwickelt

Er ist der wertvollste Teil denn er enthalt 40% Eiweiß kleinere Mengen von Kohlenhydraten und Fetten reichlich Mineralien und Vitamine (die B Gruppe E und etwas A) Die 3 Schichten bilden zusammen die Kleie Aus dem Inneren des Samens dem sogenannten Mehlkern wird das weiße Mehl hergestellt Er besteht vorwiegend aus Starke und Klebereiweiß enthalt nur wenig Mineralsalze und Vitamine nur in Spuren Vollwertig ist nur das Gesamtkorn Je starker die Ausmahlung d h die Absonderung der Kornaußenschicht als Kleie ist um so heller und schoner sieht zwar das Mehl aus aber um so mehr sinkt sein Nahrwert Schon JUSTUS VON LIEBIG hatte sich fur die groberen Brote eingesetzt Das wertvollste Brot ist daher nach dem Knackebrot das nur in besonderen Fabriken hergestellt wird das Vollkorn oder Schrotbrot bei dem nur die außere Haut entfernt ist Mit Recht hatte daher das Dritte Reich gerade diese Brotart propagiert Da sie leider politisch belastet war und die Herstellung fur den Backer zweifellos eine vermehrte Arbeit und Sorgfalt erfordert wird sie heute vielfach noch nicht in genugender Menge hergestellt und verzehrt Pumpernickel und Grahambrot die auch einen vollwertigen Ersatz bieten stehen heute wieder in genugenden Mengen zur Verfugung Sie werden nach besonderen Rezepten und nur in besonderen Backereien und Fabriken hergestellt

Folgende etwas abgeanderte Tabelle 32 von HEUPKE (Z) ergibt einen Überblick uber die Zusammensetzung der wichtigsten Brotarten

Tabelle 32 *Zusammensetzung der wichtigsten Brotarten*

Brotart	N haltige Substanz %	Fett	Kohlenhydrate	Rohfaser	Asche	Wasser
Feines Weizenbrot	7	0 5	67	0 3	1	34
Groberes Weizenbrot	8 5	1	51	1	1	37
Feineres Roggenbrot (Graubrot)	6 5	1	50	1	1 5	40
Grahambrot	8	0 5—1	48	1	1 5	41
Vollkornbrot (Pumpernickel)	7 5	1	46	1 5	1 5	39
Kommißbrot	6	0 5	52	1 5	1 5	39
Knackebrot	11 4	1 8	75	3 6	1 9	

Der Caloriengehalt der ersten 6 Brotarten betragt 250 Cal des Knackebrotes 386 Cal

Die großtenteils unverdauliche Rohfaser (Gerustsubstanz) besteht aus Cellulosen Hemicellulosen Pentosanen Pectinen Ligninen usw Die groben Brote vermehren die Stuhlmenge um das Doppelte bis Dreifache gegenuber den feinen Brotsorten

Annahernd entsprechend steigt auch die N Ausscheidung im Stuhl Von feinem Weizenbrot werden nach NEUMANN 81% der N Substanz 98 5% der Kohlenhydrate und 75% der Fette ausgenutzt Die entsprechenden Zahlen fur grobes Weizenbrot sind 72% 92 5% und 56% Ahnlich sind die Differenzen zwischen feinem und grobem Weizenbrot Die Bekommlichkeit und anscheinend auch Ausnutzung der groben Brotsorten wachst mit der Gewohnung Von Vollkornbrot werden nach RUBNER 82% ausgenutzt Ein großer Teil der N Ausscheidung im Stuhle stammt aus Darmsekreten und Bakterien (HEUPKE und BELZ) Verdauungsversuche mit Magen und Darmsaft zeigten daß ¾ des Eiweißes schon aus den geschlossenen Aleuronzellen der Kleie verdaut wird [RUBNER VON NOORDEN SALOMON HINDHEDE HEUPKE (Z) S 37 dort auch die altere Literatur der Arbeiten von SCHMIDT STRASSBURGER u a]

Das frische Brot verliert bei längerem Liegen bei Brötchen schon in 24 Std seine ursprüngliche Beschaffenheit Es wird altbacken infolge kolloidchemischer Veränderungen der Stärke die dadurch z T ihr Quellungsvermögen verliert

Es ist eine altbekannte Tatsache daß das besser schmeckende frische Brot von vielen Menschen schlechter vertragen wird weil es Beschwerden macht Dr PENEW Sofia hat darüber an meiner früheren Klinik eine umfangreiche Arbeit gemacht ohne daß es gelang die Ursachen für dies Verhalten aufzudecken Weder im chemischen noch im röntgenologischen Verhalten noch in der Ausnutzung ließen sich sichere Unterschiede gegenüber dem Verzehr von altbackenem Brot feststellen

Aus Mehl werden auch Suppen Breie und Gebäcke hergestellt Bei den beiden ersteren quillt die Stärke und wird dadurch leichter fermentativ verzuckert Von Pfannen oder Fladengebacken ist der Eierkuchen am bekanntesten Das Mehl wird dabei in eine Pfanne mit auf etwa 200 C erhitztem Fett gegeben Dabei verdampft der größte Teil des Wassers wodurch der Teig gelockert wird Gleichzeitig gerinnt das Eiweiß und die Stärke wird verkleistert Wegen der Fettdurchtränkung ist die Verdaulichkeit etwas erschwert

Bei den Gebäcken wird der Teig vor dem Backen durch Kohlensäure gelockert Zur Kohlensäuregewinnung benutzt man entweder Backpulver das aus Natrium bicarbonicum und Weinsäure besteht oder die Hefe mit ihrem diastatischen und Gärungsferment (Cymase)

Mehlprodukte sind auch die sogenannten Teigwaren zu denen Makkaroni Nudeln Spaghetti Graupchen und Suppeneinlagen gehören Sie werden aus einem Teige von kleberreichem Weizenmehle oder Gries ohne Back oder Gährungsprozeß lediglich durch Trocknen hergestellt Der Teig kann durch Zusatz von Eiern schmackhafter und wertvoller gemacht werden (Eierteigwaren)

Einer Sonderbesprechung bedarf die Sojabohne da ihr Samen mit 28—43% Protein und 16—23 % Fett einen außerordentlich hohen Nährwert hat Die Sojabohne als Ganzes kommt wegen ihrer Schwerverdaulichkeit für die Ernährung direkt nicht in Betracht wohl aber für die Fettgewinnung Das Vollsojamehl ist das bei weitem wertvollste Mehl da es 42 5% Eiweiß 19 9% Fett und 24 3% Kohlenhydrate und 459 Cal enthält Auch der Vitamingehalt besonders an B_1 B Komplex E und K ist beträchtlich an A und D gering Nur C scheint ganz zu fehlen In der Asche die 3 14% ausmacht sind alle wichtigen Mineralien besonders Kali und Phosphorsäure vorhanden Die Verarbeitung zu Brot Suppen Breien und Gebäcken sowie zu Milch Käse Würzen und Kaffee Ersatz ist die gleiche wie bei den anderen Cerealien Leider wird die Sojabohne in Deutschland nur wenig angepflanzt und importiert so daß sie für die Volksernährung im großen Maßstabe nicht in Betracht kommt Auch ist ihr etwas eigenartiger Geschmack *manchen Menschen nicht angenehm* Immerhin stehen gute deutsche Fabrikate der Thorlwerke in Harburg der Firma F Friedrichsen Berlin W 62 und der Sojama Werke in Frankfurt/Main zur Verfügung

Anhangsweise sei noch eines anderen außerordentlich wertvollen Nahrungsmittels gedacht das zur Gruppe der Cerealien zwar nicht gehört aber bei ihrer Zubereitung oft verwendet und häufig mit ihnen zusammen gegessen wird die *Hefe* Sie nimmt unter allen Nahrungsmitteln insofern eine Sonderstellung ein als sie streng genommen weder zum Tier noch zum Pflanzenreich gehört wenn sie dem letzteren auch erheblich nähersteht

Während die Hefe früher fast ausschließlich in Brauereien Bäckereien und zu medikamentösen Zwecken verwandt wurde ist die Hefeart Torula utilis seit einiger Zeit durch Herstellung sehr wertvoller und wohlschmeckender Präparate auch für die Ernährung nutzbar gemacht worden (Lit und eigene Untersuchungen

bei E. PENDL). Besonders die Bergin-Holzzuckerhefe und die Holzzuckerhefe der Firma Waldhof Bensheim a. d. Bergstraße sowie der Firma Nadler & Co., Mannheim-Waldhof haben hervorragende Qualität. Die als trockenes Pulver hergestellte Nährhefe enthält 50—60% Rohprotein, 15—20% Kohlenhydrate, 3% Fett[1], mit 346 cal und alle wasserlöslichen Vitamine, besonders die der B-Gruppe (1800 bis 2400 E. für B_1 und 4000—5200 E. für B-Komplex) sehr reichlich.

Der einzige Nachteil ist, daß die Hefeproteine nicht vollwertig sind. Es fehlt vor allem Cystin bzw. Methionin. Cystinzulage genügt aber nicht, um für Ernährungszwecke die Hefe vollwertig zu machen (FINK), wohl aber kleine Mengen von Molkeneiweißquark (STENGER). Die Hefe hat den angenehmen Geschmack von Parmesankäse; durch Rösten mit Fett wird er noch weiter verbessert. Nährhefe, vor allem als Tartex, läßt sich ausgezeichnet als Brotaufstrich, in Suppen und zum Bestreuen von Breien, Nudeln, Gemüse usw. verwenden. Um den großen Nährwert der Hefe auszunutzen, muß sie natürlich in etwas größeren Mengen von 50—150 g am Tage gegessen werden. Verdaulichkeit (85—90%), Bekömmlichkeit und Sättigungswert sind sehr gut. In der vergangenen Notzeit bot die Hefe ein ausgezeichnetes Mittel, um die völlig ungenügende rationierte Nahrungszufuhr durch ein außerordentlich hochwertiges, wohlschmeckendes Nahrungsmittel aufzubessern.

Der Wert der *Gemüse*, zu denen auch die Salate gehören, liegt bei ihrem großen Wassergehalt (bis 97%) vorwiegend in dem Gehalt an Mineralien und Vitaminen. Die kleinen Mengen an N-haltiger Substanz bestehen zu $^3/_4$ aus Eiweiß, im Rest aus Eiweißspaltungsprodukten. Der Kohlenhydratgehalt ist nur bei der Kartoffel (16,3%) und bei Trockengemüse (50%) hoch, sonst geht er nicht über 9% (Mohrrüben) hinaus. Es handelt sich dabei im wesentlichen um Stärke. Der Rohstoffasergehalt schwankt zwischen 0,64% (Gurken) und 1,7% (Mohren) und besteht aus Cellulosen, Hemicellulosen, Pentosanen, Pectinen, Ligninen und ähnlichen z. T. noch unbekannten Substanzen.

Die Gemüse werden z. T. roh genossen, meist aber gekocht, wobei das Eiweiß gerinnt, die Stärke verkleistert und das Zellgewebe z. T. zerstört wird. Beim Kochprozeß treten schon in den ersten Minuten $^1/_4$ der löslichen Kohlenhydrate und N-Substanzen und ein großer Teil der Mineralien in das Kochwasser über, so daß unbedingt darauf geachtet werden muß, daß das Kochwasser nicht fortgeschüttet wird, wie es leider meist in der Küche geschieht.

Der wichtigste Vertreter der Leguminosen, von denen etwa 50 Arten genießbar sind, ist die *Kartoffel*, die relativ spät (Ende des 16. Jahrhunderts) von dem Engländer Drake aus Amerika in Europa eingeführt wurde und erst allmählich und z. T. unter Gewaltanwendung sich einbürgerte, dann aber eine überragende Bedeutung gewann. Der Kohlenhydratgehalt mit 16,5% ist ziemlich beträchtlich, der Eiweißgehalt mit 1,5% allerdings sehr gering. Besonders wertvoll ist der Gehalt an Vitamin C (im Durchschnitt 20 mg %), aber auch die B-Vitamine sind in mäßiger Menge vorhanden, während die fettlöslichen Vitamine ganz oder fast ganz fehlen. Die Verwendung in der Küche ist sehr vielseitig: gekocht als Pellkartoffeln die ökonomischste Form, oder als geschälte Kartoffeln, als Bratkartoffeln und Kartoffelbrei. Als Reibekuchen kommt sie auch roh auf den Tisch. Die Kartoffel ist sehr empfindlich gegen Frost, da sie dann durch Eigenfermente verzuckert wird und einen unangenehmen süßlichen Geschmack bekommt. Die Angaben über die Verdaulichkeit der Kartoffel variieren außerordentlich stark (8,2—32,2% für N-Verlust). Für reine Kartoffelkost berechnen RUBNER u. THOMAS 32% und 14%

[1] Mit dem sogenannten Emulsions-Lüftungsverfahren von Waldhof läßt sich der Fettgehalt auf Kosten des Eiweißes (um 25%) bis auf 20—30% steigern (K. GEMENHARDT 1944).

Verlust der Calorien Bei zweckmäßiger Zubereitung lassen sich aber die Zahlen auf 15% für N und 5% für die Calorien herabdrücken Die Kohlehydratresorption ist mit 92—99% erheblich günstiger

Der Caloriengehalt und z T auch der Geschmack der *Gemüse* läßt sich durch Fett und Mehlschwitzen eventuell Eier wesentlich verbessern Rohgemüse vor allem Salat das calorisch minderwertigste Nahrungsmittel mit seinen nur rund 10 cal/100 g lassen sich durch Zusatz von Olivenöl Rahm und Eiern in ihrem Nährwert erhöhen und durch Citronen und Essig geschmacklich verbessern

Bei der ungleichen Versorgung mit Frischgemüse in den verschiedenen Jahreszeiten müssen die Gemüse z T konserviert werden es geschieht dies teils durch Trocknen (schonendes Dörren im Vacuum bei 40—50 C) teils durch Einwecken teils durch Einsäuern wie bei Sauerkraut Gurken Tomaten deren Mark besonders eingemacht werden kann und Schnittbohnen oder Einzuckern wie bei den süßen Gurken

Die Gemüse werden beim Gesunden zu rund 80—90% je nach Art und Zubereitung verdaut und resorbiert Die Bekömmlichkeit ist im allgemeinen gut nur Pilze bestimmte Kohlarten und besonders Sauerkraut machen manchen Menschen Beschwerden und verstärken die Flatulenz Die Bekömmlichkeitsskala ist hier Spinat Blumenkohl Rosenkohl Butterkohl Wirsing Krautkohl Rotkohl Weißkraut Sauerkraut Pilze sind besonders schwer verdaulich Nach RUBNER erscheinen 35% von der organischen Substanz und von N im Kot wieder

Den Gemüsen stehen *Obst* und Nüsse nahe Vor allem gilt das für das Obst

Obst ist wie das Gemüse reich an Wasser (82—85%) und wasserlöslichen Vitaminen arm an N haltiger Substanz (0 4—1 3%) Fett fehlt ganz Der Hauptunterschied abgesehen von den Purinen die im Gemüse ganz fehlen im Obst aber in sehr wechselnder Menge zwischen 0 05% (bei der Citrone) und 3 26% (bei der Erdnuß) vorhanden sind besteht in den Kohlenhydraten An die Stelle der Stärke die fast ganz fehlt treten Zucker und Pectin Der Invertzuckergehalt schwankt zwischen 5 und 10% die Saccharose macht 0 2—2 5% aus Besonders groß ist der Gehalt an Pectinen bei den Äpfeln bis 3 8% Pectine sind nach Untersuchungen von FELLENBERG F EHRLICH u a Verbindungen von Pentosen mit Methylalkohol und Galakturonsäure Sie erstarren in Gegenwart von Zucker und organischen Säuren gallertig Auf dieser Eigenschaft beruht die Herstellung von Obstgelees und Marmeladen Die Verdaulichkeit ist gut Das gilt nach Untersuchungen von HEUPKE sogar für das Pectin dessen Methylalkohol z T im Harn erscheint Der Apfel wird nach RUBNER zu 11% au genutzt doch entfallen dabei nur 2 7% auf Unverdautes der Rest sind Darmabscheidungen Für seine Verwertung im Organismus spricht auch der günstige Einfluß auf die Acidose Wegen seiner guten Haltbarkeit und vielseitigen Verwendbarkeit ist in Deutschland das Hauptobst zweifellos der *Apfel* Er enthält in der üblichen Rohware kleine Mengen Eiweiß (0 4%) kein Fett dafür 0 66% Fruchtsäure neben 13 0% Kohlenhydraten bei 58 Cal/100 g

Bei ausschließlicher Apfelkost mit 2500—3000 g rohen Äpfeln ohne Schale und Kern gehen nach RUBNER nur 11% der Calorien und davon sogar nur 2 7% aus Unverdautem in den Kot so daß auch in puncto Verdaulichkeit der Apfel ein besonders wertvolles Obst ist Die Bekömmlichkeit ist nicht immer eben so gut wie die Verdaulichkeit da große Mengen vielen Menschen Beschwerden machen

In den Tropen und Subtropen ist die *Banane* die bevorzugteste Frucht Sie vertritt hier geradezu die Kartoffel Der Eiweißgehalt ist nächst dem der Feigen (1 4%) von den Südfrüchten der höchste (0 9%) Kohlenhydrate 15 5% Fruchtsäuren am niedrigsten (0 6%) bei 68 Cal/100 g

Die Ausnutzung mit 24% der N haltigen Substanz die wohl zum größten Teile aus Darmsekreten und Bakterien besteht mit 3% der Kohlenhydrate 11% der Rohfaser und 9 34% der Calorien ist sehr gut Die Bekommlichkeit desgleichen selbst bei Menschen die den fade süßlichen Geschmack und die breiige Konsistenz nicht lieben

Obst soll im allgemeinen nicht zusammen mit sehr viel Wasser Bier oder Wein genossen werden da ileusartige Bilder entstehen können Da die Quellungsfähigkeit nicht sehr groß ist nimmt HEUPKE (Z) einen Gährungsileus an So üble Zufälle treten im allgemeinen aber nur ein wenn besonders große Mengen von Obst und Flüssigkeiten gleichzeitig aufgenommen werden

Die *Nüsse sind im Gegensatz zum Obst außerordentlich nahrhaft* da sie nur wenig (4 5%) Wasser enthalten dagegen sehr große Mengen von Fett (54—67%) und N haltiger Substanz (16—24%) darunter auch relativ viel Purine neben 7—10% Kohlenhydraten Ihr Caloriengehalt ist dementsprechend mit 550 bis 650 Cal/100 g sehr hoch Von Vitaminen sind B_1 und C reichlich vorhanden die B Gruppe und die fettlöslichen Vitamine fehlen ganz Die Verdaulichkeit von Nüssen und Mandeln ist nach RUBNERS Untersuchungen entgegen einer weit verbreiteten Ansicht sehr gut (96% der Calorien und 95 5% des N) dagegen ist die Bekömmlichkeit oft sehr schlecht infolge Reizwirkung schon im oberen Magendarmkanal und vermehrter Gasbildung

c) Die Genußmittel

Die Genußmittel werden meist in alkaloidhaltige wie Kaffee Tee und Kakao und in alkoholische wie Bier Wein Cognac und Liköre eingeteilt Der *Tee* wird als grüner meist aber als schwarzer Tee genossen Im ersteren Falle werden die Teeblätter ohne vorherige Gärung geröstet dabei *bleibt die grüne Chlorophyll*farbe erhalten Beim schwarzen Tee werden die gut getrockneten Blätter einer Fermentation unterworfen die die Gerbsäure in das dunkle Phlobaphen umwandelt Im Anschluß daran werden die Blätter gerollt und geröstet

Das Alkaloid ist das Coffein Das eigenartige feine Aroma entsteht erst beim Brühen mit kochendem Wasser aus ätherischen Ölen Zum Aufguß kommen je nach Geschmack und Bedarf 5—10 g Teeblätter auf $^1/_4$ l heißen Wassers Je länger der Tee zieht um so bitterer wird er durch Austreten der noch vorhandenen Mengen von Gerbsäure die verstopfend wirkt

Obwohl eine Tasse Tee durchschnittlich ebensoviel Coffein enthält wie eine Tasse Kaffee ist die erregende Wirkung geringer was auf die Bindung an Gerbsäure zurückgeführt wird die erst allmählich im Magendarmkanal gelöst wird Tee ist daher verträglicher besonders bei Magendarmkrankheiten Zur Teebereitung werden auch die getrockneten Blätter anderer Pflanzen wie Kamillen Hagebutten Pfefferminze usw benutzt

Der Kaffee stammt der Hauptsache nach aus dem Samen der reifen Kaffeebohne der Coffea arabica die einer Fermentation unterworfen wird Nach Reinigung von der umgebenden Pergamenthaut und Trocknung werden die Bohnen in rotierenden Trommeln oder in der Bratpfanne einem Röstprozeß bei 200 bis 250 C ausgesetzt *Dabei entstehen die bekannten angenehmen flüchtigen Aroma*stoffe aus den Fetten des Kaffees Die Dunkelfärbung ist auf eine Caramelisierung der Kohlenhydrate zurückzuführen Kümmerlicher Ersatz für die heute leider immer noch teuren Kaffeebohnen sind Zichorie Malz Getreide Eicheln usw die in ähnlicher Weise verarbeitet werden

Vor der Verwendung muß der Kaffee möglichst fein gemahlen werden Für eine besonders schmackhafte Zubereitung empfiehlt der sehr sachverständige BRILLAT SAVARIN [zit bei HEUPKE (Z) S 64] folgendes Rezept

$^3/_4$ des Kaffeepulvers werden mit heißem Wasser übergossen und kurz aufgekocht, dann wird die Kanne sofort vom Feuer genommen und der Pest hinzugefügt.

Die wirksamen Substanzen des Kaffees sind das Coffein und z. T. auch die Röstprodukte. Das Coffein, ein Purinderivat (Trimethylxanthin), hat erregende Kreislaufwirkungen sowohl auf Vasomotoren wie auf das Atemzentrum. Die Coronargefäße werden erweitert und die Systole des Herzens wird verstärkt und verlängert. Daneben kommt ihm aber auch eine allgemeine stimulierende Wirkung für körperliche und vor allem geistige Leistungen zu, was mit seiner Erregung der Großhirnrinde zusammenhängt. Viele Abendmenschen werden erst durch den Morgenkaffee ganz wach und voll arbeitsfähig. Gerade die Nachkriegsjahre mit dem völligen Mangel an echtem Kaffee haben gelehrt, wie außerordentlich wichtig und notwendig dieses Stimulans ist. Merkwürdigerweise wirkt die gleiche Menge Coffein als orales Medikament (0,1 g Coffein entspricht etwa 6—7 Kaffeebohnen) weniger günstig. Das spricht dafür, daß auch den Röstprodukten oder noch unbekannten Substanzen ein wertvoller Effekt zukommt. Auch von den Röstprodukten wird eine Anregung der Großhirnrinde angenommen. Nachteilig ist bei vielen Menschen die Beeinträchtigung des Schlafes, wenn der Kaffee nachmittags oder abends genossen wird. Im Kaffee *Haag* fehlt das Coffein.

Der *Kakao* ist sowohl als Genußmittel wie als Nahrungsmittel eine ideale und darum besonders beliebte Kombination. Der Kakao wird aus der Kakaobohne des Kakaobaumes (Cacao Theobroma, die Götterspeise) gewonnen, dessen Samen er ist. Nach ihrer Befreiung von dem rötlichen, sauer süßlich schmeckenden Fruchtfleisch werden die Samen zunächst einem Gärungsprozeß (sogenannter Rottung) unterworfen, bei dem unter Bildung von niederen Fettsäuren und Alkohol die Gerbstoffverbindung des Theobromins gespalten wird. Nach anschließender Trocknung erfolgt die Röstung, bei der das bekannte Aroma entsteht, die Beseitigung von Resten von Schalen und Keimlingen und die Pulverisierung. Für die Verwendung des Kakaos als Getränk werden die Bohnen entfettet und aufgeschlossen. Letzteres geschieht nach Extraktion eines Teils der Fette und vor der Röstung durch Verrühren mit Pottasche. Die Speiseschokolade ist eine Mischung von Kakaopulver mit Zucker, Stärke, Milch, Fett und anderen Nährstoffen in wechselnder Menge, wodurch die Verschiedenheiten der zahlreichen Handelsschokoladen an Süßigkeit, Geschmack und Nährwert bedingt sind.

Das wirksame Alkaloid ist das Theobromin, ein Dimethylxanthin, das dem Coffein nahesteht, aber zentral schwächer wirkt, dagegen die Coronargefäße stärker erweitert. Folgende Tabelle 33 nach J. König (Z) zeigt vergleichend die Zusammensetzung von Kakaopulver und Schokolade.

Tabelle 33. *Zusammensetzung von Kakaopulver und Schokolade nach J. König*

	N-Subst. (Eiw. [illegible])	Zucker	Fett	Rohfaser	Asche	Wasser	Theobromin
Kakaopulver	2[illegible] 31	[illegible] 1	[illegible]6 46	6 3[illegible]	5 77	5 [illegible]	2 [illegible]1
Schokolade	6 [illegible]	[illegible] 0	[illegible] 4[illegible]	[illegible] 06	1 69	1 6	0 68

Der Caloriengehalt hängt im wesentlichen von der Fettmenge ab. Er schwankt zwischen 413 beim Kakao, 525 bei der Schokolade und 660 bei der Rohkakaomasse. Die große Emulsionsfähigkeit des Kakao macht ihn zu einem glänzenden Vehikel für Fett, wodurch sein Nährwert noch weiter gesteigert werden kann. Ausnutzung und Bekömmlichkeit von Kakao und Schokolade sind sehr gut, bei vielen Menschen und bei Genuß größerer Mengen tritt allerdings Verstopfung ein.

Die *alkoholischen Getränke* zerfallen in Bier, Weine, Cognac und Liköre.

Bei der *Bierherstellung* wird zunachst das Ausgangsmaterial meist Gerste zum Keimen gebracht wodurch die Starke z T in Malz ubergefuhrt wird Hefezusatz fuhrt dann zur Vergarung des Malzzuckers zu Alkohol und Kohlensaure Da zwischen liegen noch mehr Praparationen und Stadien (Grunmalz Trockenmalz Maische Wurze usw) auf die hier nicht eingegangen werden kann [Naheres bei C VON NOORDEN u H SALOMON (Z)] Je nach Herstellung schwankt der Alkohol gehalt zwischen 2—15%

Der Geschmack des Bieres ist hauptsachlich durch Extraktstoffe vor allem aus Hopfen bedingt Der CO Gehalt bewirkt die erfrischende Wirkung

Der *Wein* wird gleichfalls durch Garung und zwar von Trauben und anderen Obstarten gewonnen Die im Spatherbst geernteten Beeren werden sorgfaltig von Stielen und Kammen befreit und dann zur Maische zerdruckt Der ausgequetschte Saft der Most wird in Garungsfasser eingefullt und der Haupt und Nachgarung unterworfen

Beim Abfullen bleiben die ausgefallenen Stoffe (Eiweiß Pectine Gerbsaure Weinstein usw) zuruck und der Wein klart sich [Naheres uber die Herstellung und die verschiedenen Weinsorten bei VON NOORDEN u SALOMON (Z)]

Die *Branntweine* werden durch Destillation vergorener alkoholhaltiger Flussig keiten gewonnen Durch Zusatz von Zucker und Geschmacks und Geruchsstoffen werden sie zu Likoren Ausgangsmaterialien sind Wein Kartoffeln Cerealien und die verschiedensten Obstarten Das Hauptweindestillat ist der Cognac Der Alkoholgehalt der Weine schwankt zwischen 5 und 16% bei den Branntweinen und Likoren zwischen 33% (Wodka) und 53% (Rum)

Als letztes und in mancher Beziehung wichtigstes Genußmittel sind die *Gewurze* zu nennen denn ohne sie ist es nahezu unmoglich eine wirklich schmackhafte Kost zuzubereiten besonders gilt das fur Suppen und Gemuse Im allgemeinen werden sie nur in sehr kleinen Mengen verwandt

Der Hauptgewurzstoff ist das Kochsalz von dem als Nahrungsstoff schon die Rede war Im allgemeinen werden taglich rund 10—20 g NaCl beim Gesunden zusatzlich der Nahrung zugefugt doch ist das Verlangen nach Salz individuell außerordentlich verschieden Im allgemeinen empfiehlt es sich moglichst niedrige Mengen zu nehmen

Die eigentlichen Gewurze sind die Blatter Bluten Fruchte und Wurzeln der verschiedensten Pflanzen oder aus ihnen gewonnene Stoffe von sehr verschiedenem aber fur die einzelne Pflanze charakteristischem Geschmack Von den deutschen Pflanzen seien erwahnt Schnittlauch Petersilie Zwiebel Sellerie Kummel Thy mian Knoblauch Salbei Kerbel Pimpinelle Majoran u a

Scharfer im Geschmack sind im allgemeinen die auslandischen Gewurze wie Pfeffer aus dem Pfefferstrauch (Ostindien) Muskat (als Nuß oder Blute) des Muskatbaumes der Antillen Gewurznelke (Myrtenknospe aus Ostindien) Vanille (Schote einer Orchidee aus Sudamerika und Niederlandisch Indien) Ingwer (Wurzel der Ingwerpflanze aus Ostindien und China) Paprika (schotenartige Beere von Capsicumarten) und Senf Senfmehl sind die enthulsten und zermahlenen Samenkorner mehrerer Senfpflanzen (Brassica und Sinapsis) Der Speisesenf oder Mostrich ist ein aus dem Samen verschiedener Senfpflanzen unter Zugabe von Weinmost Essig verschiedenen Gewurzen eventuell auch Sardellen oder An chovis versetzter Brei der neben Pfeffer das scharfste Gewurz darstellt

Zum Wurzen werden auch Essig und Citronensaft benutzt wenn sie auch keine eigentlichen Gewurze sind Essig ist durch Essigbakterien vergorener Weingeist Die Geschmackssubstanz in der Citrone ist die bittere Citronensaure (5— 10%) Beide dienen dem gleichen Zwecke den Speisen vor allem den Salaten einen gewissen bitteren Geschmack zu verleihen der bei der Citrone feiner ist als beim Essig

Zum Schluß seien noch einige Hinweise hinsichtlich der Zubereitung der Nahrungsmittel in Rücksicht auf ihren Vitamingehalt gegeben [vgl. STEPP u. Mitarb. (Z) 6. Aufl. S. 448].

1. Die Nahrungsmittel sollen möglichst frisch verwendet werden.
2. Vor ihrer Zubereitung sollen die Hauptvitaminträger Gemüse und Obst nicht zu lange gewaschen oder gewässert werden.
3. Die Kochzeit soll kurz gehalten werden, wobei das Dämpfen schonender ist als das Kochen.
4. Das Kochwasser soll möglichst mitverwendet werden.
5. Bei den Kartoffeln ist die Pellkartoffel die ökonomischste Verwendungsform.
6. Aufwärmen von Speisen und Kochkistenverwendung sind möglichst zu vermeiden.
7. Kupferkessel und -töpfe sind besonders für Obst- udd Gemüsekochen zu vermeiden.

Längeres Lagern führt bei den meisten Gemüsen zu erheblichen Vitaminverlusten, besonders bei dem labilen Vitamin C (50—80%); nur bei der Kartoffel und dem Apfel ist der Verlust relativ gering. Vitamin A geht nur wenig verloren, während die anderen Vitamine ganz oder nahezu ganz erhalten bleiben.

Es ist ein großes Glück, daß alle Vitamine koktostabil sind, sofern die Erhitzung nicht zu lange dauert. Immerhin geht selbst bei kurz gekochten Gemüsen 15% der Vitamine zu Verlust, bei fortgegossenem Kochwasser sogar 60%. Beim Vitamin A sind es 5—10%, beim Auslassen der Butter sind es sogar 20%, bei sehr lange gekochter Milch sogar fast 100%. Im Gegensatz dazu schädigt der Backprozeß Vitamin A nur sehr wenig. Die anderen Vitamine werden, soweit bisher bekannt, so gut wie gar nicht geschädigt.

Daß mit zunehmender Ausmahlung des Brotes der Gehalt an B-Vitaminen abnimmt, wurde schon erwähnt. Mit dem Backprozeß hat das nichts zu tun. Die Tatsache, daß im allgemeinen Avitaminosen doch recht seltene Krankheiten in Deutschland sind, spricht dafür, daß der Vitamingehalt unserer gemischten Kost so groß ist, daß die Verluste durch unzweckmäßige Lagerung, Konservierung und Zubereitung im allgemeinen bei normaler Ernährung nicht entscheidend ins Gewicht fallen.

Literatur

I. *Zusammenfassende Darstellungen und Tabellen (Z)*

ATWATER, W. G.: Principles of nutrition and nutritive value of food. Farm. Bull. 142 US Dept. Agricult.

BÖMER, A., A. JUCKENACK u. J. TILLMANS: Handb. der Lebensmittelchemie, 8 Bände. Berlin: Springer 1933—1936.

v. D. DECKEN, H.: Verbrauchsstatistiken als Grundlage der Produktions- und Verbrauchslenkung. Die Ernährung 3, 213 (1938).

GLATZEL, H.: Ernährungskrankheiten und Ernährungstherapie. Handb. der inn. Med. 4. Aufl. VI, B 313 (1954).

HINTZE, K.: Geographie und Geschichte der Ernährung. Leipzig: Thieme 1931. — v. HOESSLIN, H.: Verdaulichkeit, Bekömmlichkeit und Wirksamkeit unserer Nahrung. 2. Aufl. Berlin-München: Urban & Schwarzenberg 1948. — HEUPKE: Diätetik. 3. Aufl. Dresden und Leipzig 1947.

JACOBS, L. u. O. FLÖSSNER: Nährstoff- und Nährwertgehalt von Lebensmitteln, bearb. vom Statist. Reichsamt in Verbindung mit dem Reichsgesundheitsamt. H. 11. Die Ernährung. Dresden: A. Barth 1943.

KÖNIG, J.: Chemie der Nahrungs- und Genußmittel. 5. Aufl. Berlin: Springer 1919 (weitere Auflagen erschienen).

LANG, K. u. P. SCHOEN: Die Ernährung. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 195–. —

LESTER Mc: Nutrition and diet in health and diseases. 2 ed. Philadelphia and London: Saunders & Co. 1931.

von Noorden C u H Salomon Handb d Ernahrungslehre Bd I Allgemeine Diatetik Berlin Springer 1920

Rubner M Ernährung in Handb d Lebensmittelchemie 1 1145 (1933)

Schall H Nahrungsmitteltab 15 Aufl Leipzig Barth 1949 — Schmidt B Die Ernahrung des deutschen Volkes unter besonderer Berucksichtigung der Ernahrung seines Heeres Berlin Mittler & Sohn 1940 — Schwenkenbecher A Nahrungsmitteltab Marburg — Sherman H C Footproducts 2ed New York The MacMillan Comp 1924 Societé des Nations Bulletin de l Organisation d Hygiene Vol VI Nr 2 Avril 1937 zit bei Ertel Die Ernahrung 3 49 (1938) — Statistisches Jahrbuch fur das deutsche Reich 1933

v Tyska Die Ernahrungsweise deutscher und amerikanischer Arbeiter Klin. Wschr 1931 L4

Ziegelmayer W Unsere Lebensmittel u ihre Veranderungen Dresden 1933 — Die Ernahrung des deutschen Volkes 5 Aufl Berlin u Dresden Steinkopff 1947

II Einzelarbeiten

Brilat Savarin A Physiol d Geschmacks deutsch Braunschweig 1888

Diemair W Die Verarbeitung der Lebensmittel in Die Ernahrung herausgegeben von K Lang u R Schoen S 135ff Berlin Gottingen Heidelberg Springer 195_

Egle Die Ernährung der Olympiakampfer wahrend der 16 Kampftage der 11 Olympiade Berlin 1936 Die Ernahrung 2 241 (1937) — Ehrlich F Biochem Z 168 263 u 169 13 (1926) 203 343 (1928) 212 162 (1929) — v Fellenberg Th Biochem Z 84 45 u 118 (1918) — Fink K Chem 48 34 (1945) — Flossner O Ernahrungsphysiol Grundfragen zum Nahrungsverbrauch der europaischen Volker Probleme der Weltwirtschaft 70 73 (1942)

Gemeinhardt K Sudd Apoth Ztg 87 128 (1947)

Hahn W Die Ernahrungswirtschaft Europas in den Jahren 1936—38 Probleme der Weltwirtschaft 70 18 (1942) — Harmsen W (Papiercalorien) Hippokrates 19 H 4 97 (1948) — Heupke u Belz Arch f Hyg 114 56 (1935)

Jaffa M E Dep of Agric Bull 132 Washington 1902

Koidzumi Über die Ernahrung des Japaners sowie den physiol Wert des tagl Lebens Beitrage zur Massenernahrungsfrage Kaiserl Militararztl Akad Tokyo 1930 Erganzung 1939

Lusk Gr The elements of the Science of nutrition 4 ed S 465 Philadelphia a London Saunders & Co 1928

Maurizio Die Nahrungsmittel aus Getreide Bd I Berlin 1917 — Mieleck O Die Ernahrungsgewohnheiten der Volker Europas im Frieden Landpost Folge 30 u 31 Berlin 1940

Neisser A u H Braunung Munch med Wschr 1911 1955 — Neumann R O Arch f Hyg 54 1 (1902)

Pendl, E Klin Wschr 1946 1 9 — Penew L Habilitationsschrift Wurzburg 1942

Rein H Lehrbuch d Physiol 4 Aufl Berlin Springer 1941 — Rieder H Z Biol 20 378 (1884) — Rubner M Arch f Anat u Physiol Physiol Abt 237 (1916) (Äpfel u Erdbeeren) — Arch f Physiol 286 (1915) (Pilze) — Rubner M u K Thomas Arch f Physiol 165 (1916) u S 1 (1918) Rubner M Sitzgsber preuß Akad Wiss Math naturwiss Kl S 341 (1920) 284 (1926) 15 1 (1928) u Deutschl Volksernahrung zeitgemaße Betrachtung Berlin 1930

Schenk P Munch med Wschr 1936 1535 — Med Welt 1936 1537 u 1609 — Die Ernahrung 2 1 246 (1937) — Stenger K Klin Wschr 1948 257

Voit C u L Hermanns Hdb d Physiol 6 519 (1881)

3 Besondere Ernahrungsregime (Vegetarianismus und Rohkost)

Der Vegetarismus oder Vegetarianismus die Ernahrung lediglich mit Pflanzennahrung geht bis weit ins Altertum zuruck (Geschichte bei Hintze) In seiner milden Form vermeidet er lediglich das Fleisch und die inneren Organe geschlachteter Tiere wahrend Produkte der lebenden Tiere wie Milch Milchprodukte und Eier erlaubt sind Es entspricht das der sogenannten lactovegetabilischen Kost In der strengen Form sind alle animalischen Nahrungsmittel verboten Nur diese ganz einseitige Form der Ernahrung steht hier zur Diskussion Als Hauptahnherr gilt Pythagoras (um 530 v Chr) Ferner berufen sich seine Anhanger auf Buddha Sokrates Plato Epikur Seneca u a doch ist es nicht immer klar ob es sich bei diesen um die Empfehlung der milden oder strengen Form gehandelt hat Seit J Newtons Buch Return to nature (London 1811 zit bei Hintze) und

Silvester Grahams Standardwerk Lectures on the science of human life (1839) ist der Vegetarismus zu einer besonderen Lehre geworden In Deutschland wurde er vor allem durch das große einbandige Werk von E Baltzer Die naturliche Lebensweise der Weg zur Gesundheit und socialem Heile (Nordhausen 1867 bis 1872) propagiert Albu schatzte 1908 die Zahl der Vegetarianer in Deutschland am Anfang dieses Jahrhunderts auf etwa 2000 1933 gab es etwa 20 Vegetarier vereine mit unbekannter Mitgliederzahl Bekannt ist daß einige Monchsorden wie Trappisten Monche des Klosters vom Berge Athos in Griechenland milde Vegetarianer sind z T mit der Erlaubnis von Fisch wahrend in Indien und Japan ganz strenge Kloster und Sekten bestehen Wahrend fruher der Vegetarismus fast ausschließlich von Laien verwendet wurde und vielfach ethische religiose und weltanschauliche Gesichtspunkte maßgebend waren hat sich seit Anfang des Jahrhunderts (G von Bunge und Albu) auch die Wissenschaft mit ihm beschaftigt Die Hauptvertreter sind Chittenden (in Amerika) Hindhede (in Danemark) Röse der zeitweise auch an meiner fruheren Klinik arbeitete und P Berg (in Deutschland) Die Selbstbeobachtungen von Horace Fletcher der durch grundliches Kauen zu einer erstaunlichen Verminderung der Nahrungszufuhr fast nur mit Vegetabilien kam waren fur Chittenden den Physiologen der Yale Universitat in Newhaven 1902 der Anlaß zu einem großen Ernahrungsexperiment auf breitester Grundlage Es wurde die ganz vorwiegend vegetabilische Eiweißzufuhr auf etwa 50% die Calorienmenge um etwa 30% des damals geltenden Bedarfs ohne Beeintrachtigung von Wohlbefinden und Leistungsfahigkeit erniedrigt Das N Gleichgewicht wurde gewahrt Chittenden schloß aus diesen Versuchen daß 52—60 g Eiweiß fur den Erwachsenen vollkommen genugen O Cohnheim hat diese Folgerungen einer sehr eingehenden Kritik unterzogen in der er vor allem darauf hinwies daß aus der Tatsache daß 109 Studenten mit der genannten Menge eben auskommen niemals Schlusse fur die Volksernahrung gezogen werden durfen Benedict u a haben diese Untersuchungen bestatigt allerdings ohne ihren weitreichenden Schlußfolgerungen zuzustimmen Es kann wohl auch keinem Zweifel unterliegen daß viele Menschen mit etwa 50 bis 60 g vorwiegend pflanzlichem Eiweiß auskommen

Hindhede und Röse gingen aber noch einen Schritt weiter indem sie bei einer allerdings calorisch ausreichenden Kost die Eiweißmenge von Chittenden halbierten und glaubten mit etwa 25—30 g rein pflanzlichem Eiweiß oder noch weniger auskommen zu konnen Allerdings empfahlen sie sie nicht fur die Volksernahrung Röse vermochte mit einer Nahrung die lediglich aus den hervorragenden von ihm selbst gezuchteten Kartoffeln und Margarine bestand sich monatelang annahernd ins N Gleichgewicht zu setzen Als er aber damals im Anschluß daran zu weiteren Untersuchungen in unsere Klinik kam befand er sich bereits an der Grenze des pramortalen Eiweißzerfalls Eine geringfugige Erkaltung genugte um die annahernd ausgeglichene N Bilanz sofort stark negativ zu gestalten Er lehnte daher die extrem niedrigen Zahlen von Hindhede ab R Berg (Z) betonte vor allem den hohen Basengehalt der pflanzlichen Kost fur die Erniedrigung des Eiweißbedarfes Es hat an dieser Stelle kein Interesse auf die zahlreichen an sich Madsen u a angestellten Versuche Hindhedes mit Brot und Kartoffeln einzugehen Sie sind von verschiedener Seite besonders Terner (Z) stark kritisiert worden Es interessiert hier auch nicht die Frage des Eiweißminimums die schon fruher behandelt wurde sondern das Problem ob der Mensch fur lange Zeit bei einer ausschließlich pflanzlichen Nahrung gesund und leistungsfahig bleiben kann und ob der Vegetarismus als Volksernahrung in Betracht kommt Es ist zuzugeben daß manche Menschen sehr lange rein vegetarisch leben konnen auch bei intensiver Arbeit sofern sie die genugenden Gesamt

calorien (bei MADSEN HINDHEDES Diener bis 5000 cal/Tag) zu sich nehmen Die langsten angeblich kontrollierten Versuche dauerten 2—3 Jahre Das ist aber fur die Frage ob ein solches einseitiges Ernahrungsregime auf die Dauer durchfuhrbar ist wahrscheinlich eine noch zu kurze Zeit C VON NOORDEN u H SALOMON (Z) *fordern mit Recht daß erst die 2 Generation eine Antwort* geben kann wenn die rein pflanzliche Kost schon lange Zeit vor dem Fortpflanzungsalter genossen wurde

Der starkste Einwand den man gegen den Vegetarismus strengster Observanz machen kann ist mit der daß dem pflanzlichen Eiweiß eine Reihe der exogenen Aminosauren fehlt die der Korper selbst nicht herstellen kann wenn ihre Minimalmengen vielleicht auch tiefer als die auf S 34 mitgeteilten Zahlen liegen Daher *muß* nach dem LIEBIGschen Minimumgesetz der menschliche Organismus nach langerer Zeit Mangelerscheinungen aufweisen Geschieht das nicht *so sind entweder die Resultate der modernen Aminosaureforschung falsch* oder aber die Versuchsbedingungen der Vegetarier sind nicht einwandfrei durchgehalten worden indem hin und wieder doch kleine Mengen exogener Aminosauren animalischer Herkunft aufgenommen wurden Um diese Alternative kommt man meines Erachtens nicht herum und es durfte wohl angesichts der absoluten Exaktheit der auf breitester Basis angestellten biochemischen Tierversuche kein Zweifel bestehen wie diese Alternative zu entscheiden ist zumal in den Versuchen von HINDHEDE worauf schon J CHRISTIANSEN hinwies in die langen Versuchsreihen immer wieder Perioden mit Eiweiß und Vitaminen eingeschaltet wurden Fraglich bleibt nur *der Termin an dem die kritische Situation eintritt Viele Jahre kann es nicht* dauern Es ware erstaunlich wenn bis dahin 2—3 Jahre vergehen sollten HINDHEDES Versuche beweisen das jedenfalls nicht

Mit einem solchen Risiko darf aber ein Ernahrungsregime das als allgemeine Volksernahrung angepriesen wird unter keinen Umstanden belastet werden Der einzelne Fanatiker mag es fur sich tragen aber niemals die breite Masse fur die immer der Optimalbedarf maßgebend ist

Andere Einwande kommen von der Praxis der Ernahrung bei maximalen Leistungen Schon W CASPARI hat darauf hingewiesen daß alle Volker die in der Weltgeschichte etwas geleistet haben eine gemischte Kost zu *sich genommen* haben Auch MOSES DAVID SALOMON JESUS u a aßen beglaubigterweise Fleisch Sehr interessant ist daß fast alle Olympiakampfer in großen Mengen Fleisch zu sich nehmen wie SCHENK hinsichtlich der Olympiade in Berlin (1936) festgestellt hat Unter den Siegern befand sich anscheinend kein Vegetarianer Wenn auch nicht bestritten werden soll daß auch Vegetarianer erstaunliche Leistungen fertig bringen — man denke nur an die Matterhornbesteigung des 67jahrigen Hofrats POSE ohne vorausgegangenes intensives Training — so scheint es mir doch sicher daß die Streiter in den großen internationalen Wettkampfen mit Instinkt und mit *Absicht die Ernahrung wahlen von der sie sich die beste Leistung* erhoffen

Weiter lassen sich ernahrungstechnische Einwande erheben Es ist nicht ganz einfach eine Kost mit einem genugenden Caloriengehalt und etwa 80 g Eiweiß in rein pflanzlichen Nahrungsmitteln aufzunehmen da sie außerordentlich voluminos ist und den Magendarmkanal erheblich belastet 80 g Eiweiß mussen aber vorhanden sein um auf CHITTENDENS *Zahl* von 50—60 g zu kommen da bei *einer* Vegetabilienkost mindestens 25% des N im Kote wieder erscheinen wobei es gleichgultig ist wie weit dieser aus Nahrungsuberresten vermehrten Darmsekreten und uppig wuchernden Bakterien stammt Die rein vegetabilische Diat ist also ausgesprochen unokonomisch Das gilt auch wie die folgende Zusammenstellung zeigt fur den physiologischen Nutzeffekt unter dem RUBNER den Brennwert der Nahrung nach Abzug der Harn und Kotcalorien versteht

Bei einer Kost mit unserem Hauptnahrungsmittel dem Brote kann mithin der Nutzwert bis auf 73 5% absinken (vgl Tab 34) allerdings gibt es auch günstigere Zahlen bei vegetarischer Nahrung Die Unterschiede sind also individuell sehr verschieden und gewiß spielt dabei auch Gewohnung und Anpassung eine Rolle

Tabelle 34

	Calorienverlust im Harn	Calorienverlust im Kot	Physiologischer Nutzeffekt
Gemischte Kost fettreich (RUBNER)	3 8	5 7	90 4
Gemischte Kost fettarm (RUBNER)	4 65	6 0	89 3
Kartoffelkost (RUBNER)	2 0	5 6	9[illegible] 34
Brotkost aus geschältem Roggen (RUBNER)	2 4	15 5	8[illegible] 1
Brotkost aus ungeschälten Roggen (RUBNER)	2 2	24 3	[illegible]3 5
Vegetarische Kost (CASPARI Z)	1 35	8 0	90 7

P STAHELIN hat auch andere Faktoren als N Gleichgewicht und Resorption untersucht (Gasentwicklung Einflusse auf Blutdruck Nierenleistung Nervensystem Muskelleistung usw) ohne dabei sichere Unterschiede zu finden nur die Nieren werden bei der vegetabilischen Kost weniger beansprucht Der minimale Fettbedarf ist wohl immer gedeckt sofern Margarine mit verabreicht wird Ebenso sind Mineralien und was erlosliche Vitamine genugend vorhanden die fettloslichen sind allerdings sehr knapp was auch auf die Dauer zu Storungen fuhren muß

Über die weltanschaulichen Hintergrunde des Vegetarismus laßt sich nicht streiten Das harte Urteil RUBNERS (Z) In den Vegetarismus verwebte sich zu allen Zeiten ein gut Teil falschen Humanismus einerseits und Naturheilkunde andererseits mochte ich ebensowenig wie VON NOORDEN u SALOMON (7) unterschreiben Es laßt sich bis zu einem gewissen Grade verstehen wenn es manchen Menschen widerstrebt Organe von Tieren zu essen die ihretwegen getotet werden mußten *Die es Bedenken fallt aber gegenuber tierischen Produkten* wie Milch Butter Kase Eier usw fort Sicherlich ist aber auch der milde Vegetarismus als allgemeine Volksernahrung abzulehnen und RUBNER hat vollig recht wenn er im Anschluß an die mehrfach schon erwahnten Berechnungen uber den tatsachlichen Verzehr von 400 Millionen Kulturmenschen am Schlus e seiner beruhmten Akademierede sagt Vorlaufig und fur einige Zeit bleibt es in der taglichen Kost bei der Empirie der großen Massen Der einzelne kann irren die große Masse verfolgt aber instinktiv und triebhaft gewis e wenn auch kaum geahnte Ziele

In der vergangenen Hungerzeit war der vegetari chen Propaganda jeder Wind aus den Segeln genommen Zwangsweise waren wir damals fast alle zu milden Vegetariern geworden Das war schon im ersten Weltkriege so (vgl P LUTZBACHER R KUCZYNSKI ZUNTZ MAX u a) Daß wir ihn damals und jetzt uberstanden haben kann nicht fur den Vegetarismus ins Feld gefuhrt werden denn ein ausgesprochener Vegetarismus lag gar nicht vor

Auf die große Bedeutung einer strengen oder milden vegetari chen Kost fur die Behandlung vieler Krankheiten soll an dieser Stelle nicht eingegangen werden Davon wird spater bei der Besprechung der Stoffwechselkrankheiten die Rede sein Die uberragende Rolle in der Diat steht bei manchen außerhalb jeder Diskussion

Eine Sonderform des Vegetarismus i t die *Rohkost* (vgl dazu die eingehenden Referate und Literaturangaben von FRIEDBERGER SCHEUNERT STEPP und die Arbeiten von KAMFR) Unter Rohkost versteht man die *Aufnahme ungekochter* und auch sonst nicht physikalisch oder chemisch veranderter Nahrungsmittel Es

ist zweifellos die älteste Ernährungsweise die bei ganz primitiven Völkern zum Teil auch heute noch besonders in tropischen und subtropischen Gebieten heimisch ist Wenn der Säugling an der Mutterbrust trinkt oder der Eskimo rohes Fleisch ißt so sind sie schließlich auch Rohkostler Im allgemeinen wird aber unter Rohkost heute in erster Linie die Aufnahme ungekochter vegetabilischer Nahrung (Gemüse Obst usw) verstanden

Der wirksamste arztliche Vorkampfer dieser Kostform der seit 6 Dezennien in Wort und Schrift sowie vor allem in seinem Sanatorium bei Zurich immer wieder fur diese Lebensweise eintritt war BIRCHER BENNER (Z) der in LEHMANN (Lit bei BIRCHER BENNER) einen gewissen Vorganger hatte Sein Sohn setzt die Tradition des Vaters fort Den Rohkostlern vor allen den arztlichen ist aber diese Kostform weit mehr als ein besonderes Regime fur die Behandlung einzelner Krankheiten viel mehr eine Lebensweise als Teil ihrer Weltanschauung Anfang der 20er Jahre setzte eine so gewaltige Propaganda dieser Ernahrungsfanatiker ein daß gegen ihre Schreckensherrschaft in London sogar ein Club der Allesesser gegrundet wurde

Ausgangspunkt fur BIRCHER BENNER war 1895 ein arztliches Erlebnis Bei einem Kranken mit einem ungewohnlich schweren aller damaligen Therapie trotzenden Magenleiden sah er durch vegetablische Rohkost eine auffallende Besserung Andere ahnliche Beobachtungen schlossen sich an Anknupfend an OSTWALDS Ausspruch Wir essen in den Pflanzen Sonnenenergie (Lit bei BIRCHER BENNER) und auf Grund reichlich unklarer und anfechtbarer Folgerungen und Interpretationen des so oft mißverstandenen 2 Hauptsatzes der Thermodynamik kam er zu der Vorstellung daß in den rohen Vegetabilien ein besonders hochwertiges Nahrungspotential eine besondere nicht in Calorien ausdruckbare Energieform enthalten sei Diese soll durch den Kochprozeß verlorengehen

Die strenge Form der Rohkost hat im Hinblicke auf eine Allgemeinernahrung wie sie von ihren Anhangern erstrebt wird eine große *Reihe von Nachteilen* Sie ist an sich sehr calorienarm Ohne Korrekturen durch Zusatz von Butter Öl Margarine usw laßt sich der Brennwert kaum wesentlich uber 1000 Calorien steigern aber auch mit solchen Zugaben wird man im allgemeinen schwer uber 2000 Calorien hinauskommen Fur Arbeiter mit hohem Calorienbedarf scheidet die Rohkost als Ernahrungsregime von vornherein aus so daß schon damit allein ihr Schicksal als Volksernahrung besiegelt ist

Der Eiweißgehalt laßt sich ohne Zulagen nur schwer auf das Minimum von 40—50 g bringen es sei denn daß man sehr große Mengen von den schwer verdaulichen Nussen oder Mandeln verwendet oder doch eine Anleihe bei Milch und Eiern macht Nur auf dem letzteren Wege laßt sich das Defizit an exogenen Aminosauren die dem pflanzlichen Eiweiß zum großen Teile fehlen decken Ein Vorteil ist der geringe Gehalt an Purinen Reich ist der Gehalt an Kohlenhydraten jeder Art der noch durch Zusatz von Zucker oder Honig sich erhohen laßt

Fett ist primar in der Rohkost so gut wie gar nicht vorhanden daher ist es notig den rohen Nahrungsmitteln reichlich Butter Öl und Rahm besonders beim Anmachen von Salaten zuzusetzen Besonders beliebt ist die Remouladensauce die allerdings die Verwendung von Eigelb erfordert

Die Rohkost enthalt wenig Kochsalz dafur reichlich andere Mineralien besonders Calcium und Kalium die Asche mehr basische als saure Bestandteile Es ist Geschmackssache ob man die rohen Gemuse salzt oder Gewurze hinzugibt Beides suchen die Rohkostler moglichst zu vermeiden Das Obst mit seinem angenehm schmeckenden Fruchtsauren bedarf ja hochstens der Zusatze von Zucker

Die Rohkost enthalt reichlich wasserlosliche Vitamine besonders C von den fettloslichen Vitaminen genugend A bzw Carotin und E (vor allem in den

Cerealien) während D weitgehend fehlt Dieser Nachteil laßt sich naturlich durch Butter korrigieren Hinsichtlich der Frage der Vitaminzerstorung durch den Kochakt sei auf S 168 verwiesen

Die Rohkost belastet naturlich den Magendarmkanal sehr erheblich da sie wegen ihres hohen Wassergehaltes und ihrer intakten Zellwande sehr voluminos ist Ihr Gewicht abgesehen von Milch und sonstigen Flussigkeiten betragt 2000 bis 2500 g Das Kauen muß sehr sorgfaltig vorgenommen werden Der Aufenthalt im Magen scheint wider Erwarten etwas (etwa ½—¾ Std) kurzer zu sein als der der gleichen Kost im gekochten Zustande (HAWK) Es hangt das wohl damit zusammen daß keine Aufspaltung im Magen erfolgt Auch die Darmpassage scheint nicht verlangert zu sein Dagegen ist die Stuhlmenge 2—3fach großer als bei der gekochten Kost Dem entspricht ein hoher N und Calorienverlust Ein Ausnutzungsselbstversuch mit Rotkraut von FRIEDRICH (unter LEHMANN) den SCHEUNERT (Z 35) anfuhrt ergab folgendes vergleichende Resultat

Tabelle 35 *Vergleich der Ausnutzung zwischen rohem und gekochtem Gemuse (Rotkraut) bei gleichen Menschen (nach* SCHEUNERT*)*

Rotkraut	organische Subst %	Eiweiß	Kohlehydrate %	Rohfaser
roh	83 6	84 6	90 [illegible]	80 6
gekocht	8[illegible] 0	96 1	91 2	89 4

Es ergibt sich also eine deutliche wenn auch nicht große Überlegenheit der gekochten Kost

Eiweißbilanzversuche von JANSEN ALBU CASPARI und ILZHÖFER (zit bei FRIEDBERGER) an reinen Rohkostlern zeigten ein N Gleichgewicht mit sehr geringer Eiweißmenge Die gleiche Kost im gekochten Zustande wurde damit nicht verglichen

Es ist von Rohkostlern behauptet worden daß der Calorienbedarf bei Arbeit ein geringerer ware als in der Norm Ein entsprechender Versuch von ILZHÖFER an LOTZ der das auch fur sich angab zeigte aber daß sein Calorienbedarf durchaus der Norm entsprach (2500 Cal bei 36000 mkg)

Richtig ist daß die rohen Vegetabilien Fermente enthalten vor allem Katalase und daß diese durch Kochen zerstort werden (Lit bei SCHEUNERT) Die Ausnutzung der gekochten Pflanzenkost leidet darunter aber nicht da die Fermente des Verdauungstractus schon allein optimal verdauen Nur fur das rohe Eiereiweiß gilt das nicht wahrend das gekochte Ei sehr gut verdaut wird Hier verhalt sich also die Rohware erheblich ungunstiger als die Kochware Die Eiweißfaulnis ist naturlich bei der Rohkost gering

Die *Bekommlichkeit* der Rohkost ist fur manche Menschen sehr schlecht Die abnormen Zersetzungen der noch unaufgeschlossenen Zellwandbestandteile fuhren vielfach zu Schmerzen Blahungen und lastigem Meteorismus Besonders ist das bei Nussen und einzelnen Salaten der Fall

Auch hier macht die Gewohnung viel so daß viele Rohkostler durch keine Mißgefuhle gestort werden oder sie wenigstens nicht zugeben wie die Versuchsperson von CASPARI die zum Skelet abgemagert im schwersten N Defizit volle Beschwerdefreiheit angab Der Sattigungswert ist primar groß aber schon nach relativ kurzer Zeit pflegt sich meist wieder der Hunger einzustellen

Die *Beschaffung* einer guten vielseitigen Rohkost ist sehr teuer etwa 1½mal kostspieliger als die normale gemischte Kost zumal nur bestes ganz frisches Material benutzt werden darf Die Zubereitung einer wirklich schmackhaften Rohkost stellt große Anforderungen an die Kuche Nicht nur mussen die Nahrungs

mittel sehr grundlich gereinigt werden um den leicht vorkommenden Infektionen vorzubeugen sondern auch die Herrichtung und Zusammenstellung der Kost erfordert viel Geschick und Sorgfalt

Es ist klar daß fur eine so wichtige Ernahrungsfrage wie die ob unsere pflanzlichen Nahrungsmittel roh oder gekocht genossen werden sollen auch Tierversuche herangezogen worden sind

Die anfanglich *fur* die Rohkost sprechenden Versuche von FRIEDBERGER (Z) konnten spater von ihm selbst nicht mehr bestatigt werden Vielleicht zeigten die ausgedehnten vergleichenden Versuche an wachsenden Ratten von SCHEUNERT (Z S 172) daß in mancher Beziehung die Rohkost der gekochten Kost unterlegen ist wenn auch die Unterschiede nicht sehr groß waren Interessant ist daß rohe Eier anscheinend wegen des Eiereiweißes die Fortpflanzung schadigen wahrend hartgekochte Eier diesen Effekt nicht haben

Angesichts dieser Sachlage kann von einer Überlegenheit der Rohkost gegenuber der gekochten Kost nicht die Rede sein Die Rohkost kommt aus all den angefuhrten Grunden als allgemeines Volksernahrungsregime nicht in Betracht

Ihre große Bedeutung in der Diatetik von Krankheiten wird dadurch naturlich nicht geschmalert doch soll auf diese Frage hier nicht eingegangen werden (vgl dazu die zusammenfassenden Darstellungen) Soweit die in diesem Buche behandelten Krankheiten fur eine Rohkosttherapie in Betracht kommen wird spater bei deren Besprechung davon die Rede sein

Anhangsweise sei erwahnt daß nicht nur rohe Pflanzen sondern sogar rohe Erde als Nahrung verwandt wird (Geophagie) und zwar nicht nur im Altertum sondern auch heute noch bei vielen primitiven Volkern (Geschichte und Vorkommen bei MAURIZIO und HINTZE) So vermischte man in Frankreich sogar noch 1843 Erde vielfach mit etwas Mehl und aß sie in Brotform Eingehende Angaben uber das Erdessen in Afrika finden sich in A VON HUMBOLDTS Reiseberichten Das gleiche kommt aber auch bei den Primitiven in anderen Erdteilen vor Ursache dieser absonderlichen Nahrung ist offenbar das Verlangen in der ubrigen Kost noch fehlende Substanzen hauptsachlich naturlich Mineralien zu erganzen oder zu ersetzen und das Hungergefuhl zu betauben Zum Teil scheint sogar die Erde bei solchen Volkern als Leckerbissen betrachtet zu werden vor allem von Schwangeren Daß sie daneben auch diatetisch therapeutisch verwandt wurde ist schon eher begreiflich Es handelt sich um ein Kuriosum das mit der zunehmenden Zivilisation der betreffenden Volker wohl nach und nach verschwinden wird

Literatur

I Zusammenfassende Darstellungen

ALBU A Die vegetarische Diat Leipzig 190_

BERG R Nahrungs und Genußmittel Dresden 19_6 — Eiweißbedarf und Mineralstoffwechsel Leipzig 1931 — BIRCHER BENNER M Grundzuge d Ernahrungstherapie 4 Aufl. Berlin O Salle 1926 — BUNGE G v Der Vegetarianismus 2 Aufl Berlin 1901

CASPARI O Physiol Stud ub Vegetarismus Pflugers Arch 109 473 (1909) — *CHITTENDEN* R H Physiol Economy in Nutrition New York 1904 — CHRISTIANSEN J Arch f Hyg 118 261 (1937)

EYMER K u W VOIGT Rohkoststudien Z exper Med 69 679 1930

FRIEDBERGER E A SCHEUNERT W STEPP Referate uber Rohkost mit anschließ Diskussion Verh d Ges f Verd u Stoffw Krht 8 Tagung in Amsterdam Sept 1928 Verh S 156 Leipzig Thieme 1929

GRAFE E Med Klin 1934 Nr 15 — Obst und Gemuse in der Heilkunde Nationalber B fur den 12 internationalen Gartenbaukongreß in Berlin 1938 Sekt I_ Bd II S 8_ *Berlin* 1939

HINDHEDE M Arch klin Med 111 366 (1913) — Skand Arch Physiol 31 2_9 (1914) — Die neue Ernahrungslehre deutsche Übersetzung aus dem Danischen von F LANDMANN

. Aufl Dresden Jahl 19?3 — HINTZE K Geographie u Geschichte der Ernährung Leipzig Thieme 1934
NOORDEN C v u H SALOMON Handb d Ernährungslehre Bd I Allgem Diätetik Berlin Springer 19 0
PETERS K Über die Berechtigung einer ausschließlichen Pflanzennahrung Inaugur Diss Berlin 1890
RUBNER M Animalismus und Vegetarismus Hdb d Hyg 1 139 (1911)

II Einzelarbeiten

ABDERHALDEN E EWALD FODOR u ROSE Versuche über den Bedarf an Eiweiß unter verschiedenen Bedingungen Pflügers Arch 160 511 (1915)
COHNHEIM O Die Physiol d Verdauung u Ernährung Wien 1908
ELTZBACHER Die deutsche Volksernährung u der engl Aushungerungsplan Braunschweig (1914)
HAWK u Mitarb Amer J Physiol 49ff — HUMBOLDT A v Ansichten der Natur Stuttgart 18 — Reise in die Äquatorialgegenden Stuttgart 1889
ILZHOFER Arch f Hyg 96 1902 (19?5)
KUCZINSKI ZUNTZ Unsere bisherige und zukünftige Ernährung Braunschweig 1915
MAURIZIO A Die Geschichte unserer Pflanzennahrung Berlin 19?8 — MAY Die deutsche Volksernährung Leipzig 1917
ROSE BERG Münch med Wschr 1918 Nr 37 — RUBNER M Z Biol 4 261 (1901) — Berl klin Wschr 191? Nr 15 1918 Nr 4? — Sitzgsber preuß Akad Wiss Physik math Kl 1 1 (19 8)
SCHENCK P Med Welt 193? 1 37 u 1609 — SCHEUNERT O u Mitarb Dtsch med Wschr 19 Nr 30 19 Nr 17 — STAHELIN P Z Biol 49 199 (190?)

4 Grundzüge und allgemeine Aufgaben der Krankenernährung (Allgemeine Diätetik)

Die Krankenkost ist im wesentlichen eine entsprechend den Ursachen und therapeutischen Erfordernissen der jeweiligen Krankheit modifizierte Normalkost

In dieser Definition sind zugleich ihre Hauptaufgaben enthalten Der Bedarf an Nahrstoffen jeder Art ist auch beim Kranken im allgemeinen der gleiche wie er in den früheren Abschnitten auseinandergesetzt wurde Manchmal ist er natürlich abgesehen von der Arbeit erhöht wie im Wachstum Schwangerschaft Lactation bei hochgradiger Unterernährung und bei Krankheiten mit Stoffwechselsteigerungen wie Basedow und Fieber sehr selten erniedrigt wie bei einzelnen Formen der Fettsucht Viele Krankheiten zwingen aber den Arzt den normalen Bedarf für kürzere oder längere Zeit nicht zu decken sei es im ganzen oder in einzelnen Komponenten der Nahrstoffe oder in einzelnen Nahrungsmitteln und andererseits gibt es viele Kranke bei denen die normale Zufuhr zwar dringend erwünscht ist aber aus den verschiedensten Gründen nicht aufgenommen werden kann Das Ziel einer normalen oder zum mindesten ausreichenden Ernährung die allein den Körper vor Verlusten und Absinken seiner Leistungsfähigkeit bewahrt muß aber stets im Auge behalten werden läßt sich jedoch oft nicht erreichen oder darf wie bei der Fettsucht nicht erreicht werden denn wichtiger als das Ernährungsgleichgewicht ist die Schonung der functio laesa So dürfen beispielsweise Magendarmkranke oder Patienten mit schwerer Herz oder Niereninsuffizienz nicht ausreichend ernährt werden weil die kranken Organe und damit der Gesamtorganismus zu sehr belastet werden und sich nicht erholen können Darüber hinaus kann aber bei manchen Kranken die Kost zu einem echten Heilmittel im engeren Sinne werden Der römische Art LOMMIUS konnte mit seinem Ausspruche Optimum medicamentum est opportune cibus datus noch nicht wissen wie recht er damit hatte Wir kennen Krankheiten bei denen die Ernährung auch und vor allen Dingen eine kausale Indikation zu erfüllen hat Es sind die sogenannten Mangelkrankheiten wie Avitaminosen und bestimmte Anämien Hier gilt es partielle

Defizite an bestimmten Substanzen durch gesteigerte Zufuhr dieser Nahrstoffe auszugleichen bei einer Kost die auch im ubrigen vollwertig sein muß JURGENSEN spricht von Hyperdiat Bei ihm findet sich auch ein sehr rationell und logisch durchdachtes sehr ins Detail gehendes Verordnungssystem auf das an dieser Stelle nicht naher eingegangen werden kann

Diatvorschriften gibt es schon seit Jahrtausenden (Lit bei PETERSEN JURGENSEN MESSER STEINEGG SUDHOFF und HINTZE) In den Heiligen Schriften der alten Chinesen Agypter Israeliten Juden und Perser finden sich schon formulierte Regeln nicht nur fur den Genuß von Speisen und Getranken fur Gesunde sondern auch fur Kranke der verschiedensten Art auf Grund uralter Empirie Der Begrunder der Diatetik als System ist HIPPOKRATES in seinem beruhmten Werke „περὶ διαίτης" Die Grundgedanken dieser Lehre werden fur alle Zeiten ihre Bedeutung behalten Bei ihm findet sich auch schon das fur uns heute so wichtige Prinzip des Individualisierens insbesondere der Nahrungszufuhr bei Kranken die eingehende Berucksichtigung von Allgemeinzustand und Stadium der Krankheit Faktoren von denen seit HIPPOKRATES immer wieder die Rede ist die aber erst in den letzten Dezennien ihre volle Berucksichtigung gefunden haben Jeder Mensch ist in seinem Dasein und seinen Sosein ein einmaliges Einzelwesen Gilt das schon vom Gesunden so erst recht fur den Kranken Er vertragt keinen Schematismus am wenigsten in der Ernahrung Die Krankheit gibt nur den Rahmen ab in dem der einzelne Kranke nach seiner besonderen somatisch psychischen Konstitution auch in seinen Krankheitserscheinungen ganz individuell behandelt werden muß

Der Arzt ist bei der diatetischen Behandlung vor eine ebenso dankbare wie schwierige Aufgabe gestellt Leider muß man sagen daß die praktische Diatetik auch heute vielfach noch sehr im argen liegt Viele Arzte schreiben lieber Rezepte als daß sie eingehende diatetische Verordnungen geben Das quantitative Denken das schon HIPPOKRATES aus naheliegenden Grunden vermissen ließ und das tatsachlich erst seit den Fortschritten der Chemie und Physiologie der letzten 6—8 Dezennien moglich ist geht noch vielen Ärzten ab Es genugt meist nicht allgemeine Angaben uber die Art der erlaubten oder gebotenen Nahrungsmittel zu machen sondern es mussen auch die Mengen die Art der Zubereitung (fest breiig flussig roh oder gekocht usw) Zusatze an Salz und Gewurzen Flussigkeitsmengen die Verteilung auf die einzelnen Mahlzeiten dem Kranken genau vorgeschrieben werden Das gilt vor allem fur die in diesem Buche abzuhandelnden Leiden Die verbotenen Speisen sind ebenso genau zu prazisieren wie die erlaubten Allgemeine Anordnungen wie leicht verdaulich vertraglich usw sind besonders unzureichend weil damit ungefahr alles dem Ermessen und vielfach auch den manchmal schadlichen Liebhabereien der Kranken und ihrer Umgebung uberlassen wird

Auf der anderen Seite durfen auch die Angaben nicht spitzfindig und pedantisch sein sondern es muß dem individuellen Geschmack den Liebhabereien Neigungen Lebensgewohnheiten und psychischen Einstellungen soweit wie irgend moglich Rechnung getragen werden Vor allem gilt das naturlich fur Idiokrasien und Allergien Gewohnlich ist es auch uberflussig zwischen rotem und weißem Fleisch zwischen Taube und Huhnchen Meerfischen See und Flußfischen usw angstlich zu unterscheiden dagegen ist die Angabe ob fettarm oder fettreich oft von Bedeutung

Vor allem aber ist jedesmal zu erwagen ob die Anordnungen unter den vorliegenden Verhaltnissen uberhaupt durchfuhrbar sind Unter einigermaßen gunstigen Umstanden laßt sich auch zu Hause eine erfolgreiche diatetische Behandlung durchfuhren

Andernfalls muß die Überweisung in ein Krankenhaus erfolgen am zweckmäßigsten in eines mit einer Diätküche

Es ist ein großes Verdienst von L BRAUER 1908 in Marburg später im Eppendorfer Krankenhaus in Hamburg zuerst in Deutschland eine Diät und Diätlehrküche eingerichtet zu haben Ihr folgten bald weitere in Berlin Würzburg Dresden Hersfeld München usw Wenn auch die Anzahl der Lehrküchen auf wenige Orte beschränkt bleiben muß so sollte doch heute jedes größere Krankenhaus und Sanatorium eine Diätküche besitzen und hat es meist auch

Hinsichtlich Einrichtung Organisation und Technik sei auf die Darstellungen von BRAUER VON SOOS und HESSLER verwiesen

Die Hauptaufgabe der Diätküche ist die Durchführung einer möglichst individuellen Ernährung des einzelnen Kranken wie sie oben geschildert ist Die Nahrung soll wie A VON SOOS mit Recht betont außer Stoff und Brennwert einen hohen Genußwert besitzen den die Diätküche vermitteln muß Vor allem ist die Diätküche nötig für Stoffwechselkranke bei denen fortlaufend die ganze Kost calorisch und chemisch richtig zusammengestellt und berechnet wird Ferner betreut sie Unterernährte die aufgefüttert werden müssen Nieren und Kreislaufkranke die einer salzarmen oder salzfreien Kost bedürfen Magendarmkranke Leberkranke und solche Patienten aller Art bei denen eine zweckmäßige Ernährung zu Hause auf Schwierigkeiten stößt Nicht nur auf die schmackhafte Zubereitung und Mischung der richtigen Nahrungsmittel kommt es an sondern auch auf ein geschmackvolles und appetitanregendes Aussehen Anrichten und Servieren Besonders bei appetitlosen Kranken spielen die Augen eine große Rolle

A VON SOOS pointiert die Reihenfolge bei der Gerichtezusammenstellung in folgender Weise Die Suppe stillt den Heißhunger und regt den Appetit an durch das Hauptgericht wird man gesättigt die süße Nachspeise oder Obst dienen dem Bedürfnis nach Genußwerten das unangenehme Gefühl einer Übersättigung nimmt Käse Kaffee und Tabak Für den Kranken gilt das natürlich nur eingeschränkt

Bezüglich aller Einzelfragen und der Diätbehandlung bei den einzelnen Krankheiten sei auf deren Darstellung verwiesen Die Durchführung bei den Fehlernährungs und Stoffwechselkrankheiten wird bei der Besprechung ihrer Therapie erörtert werden

Literatur

ALBU Grundzüge der Ernährungstherapie Berlin 1908

BRAUER L Münch Med Wschr 1908 10 — BRUGSCH TH Diätetik innerer Krankheiten Berlin und Wien Urban u Schwarzenberg 1910

CRAFE E Moderne Probleme der Krankenernährung Med Klin 1934 15 — GROBER, J Diät Behandl innerer Krankheiten Jena Fischer 1914

HESSLER, M In SCHLAYER PRÜFERS Lehrbuch — HINTZE K Geographie u Geschichte der Ernährung Leipzig Thieme 1934 — HEUPKE W Diätetik 3 Aufl. Dresden u Leipzig Steinkopff 1947 — HIPPOKRATES Oeuvres complètes d Hippocrates ed par LITTRÉ tom VIII

JÜRGENSEN CHR. Allgemeine diät Praxis Kopenhagen Gyldendalske Boghandel u Berlin Springer 1917

LABBÉ M Régimes alimentaires Paris Masson 1910 — LESTER, Mc Nutrition and diet 2 ed Philadelphia a London Saunders Comp 1931 (spätere Auflagen) — LEYDEN E v Handb d Ernährungstherapie 2 Aufl 2 Bd. Leipzig Thieme 1903—4 mit Beiträgen von 2. Mitarbeitern

MEYER STEINEG TH u K SUDHOFF Geschichte der Medizin . Aufl. Jena Fischer 19

NOORDEN C v u H SALOMON Handb der Ernährungslehre Bd. I Berlin Springer 19.0

PARISER Diät und Küche im diät Sanatorium 1910 — PETERSEN J In E v LEYDENS Handb der Ernährungstherapie 2 Aufl. Bd I S 1 Leipzig Thieme 1903

SCHLAYER, C P u. J PRÜFER Lehrbuch der Krankenernährung 2 Aufl Berlin und Wien Urban u Schwarzenberg 193. 3 u 4 Aufl. ebenda 19.. 6 u im Druck — SOOS A V In SCHLAYER-PRÜFERS Lehrbuch

B. Wesen und Behandlung der Mangelernährungszustände und Mangelkrankheiten

Aus den außerordentlich vielseitigen Aufgaben der Ernährung und der Kompliziertheit der Stoffwechselvorgänge, wie sie in den einleitenden Kapiteln in den Grundzügen geschildert wurden, geht ohne weiteres hervor, daß hier eine Fülle von Mängeln, Störungen, Schädigkeiten und Krankheiten theoretisch möglich ist. In praxi faßbar ist nur ein kleiner Teil und auch dieser nur in sehr verschiedener Häufigkeit. Wir trennen das gewaltige Gebiet in zwei große Gruppen: die *exogen* bedingten Störungen und Krankheiten, bedingt durch eine ungenügende oder falsche Ernährung und die *endogen* primär entstehenden Stoffwechselkrankheiten im eigentlichen Sinne.

Stoffwechselstörungen sekundärer Art, sei es allgemein oder lokal, treten als Folgen der verschiedensten Krankheiten auf. Ich erinnere nur an die Arbeiten von EPPINGER und seiner Schule über die schweren Veränderungen im Kohlenhydratstoffwechsel bei der Herzinsuffizienz, an die Störungen des Eiweißstoffwechsels im Gefolge schwerer Leberleiden oder an die Stoffwechselschädigungen durch schwere Vergiftungen. Solche Auswirkungen sind ohne weiteres verständlich, wenn man bedenkt, daß der Stoffwechsel die fundamentalste Eigentümlichkeit nicht nur alles gesunden, sondern auch alles kranken Lebens ist. Sie können aber in den Rahmen dieses Buches nicht einbezogen werden, da es sonst zu einem Lehrbuche fast der ganzen inneren Medizin erweitert werden müßte.

Die nächsten Kapitel beschäftigen sich mit den pathologischen Auswirkungen einer unzureichenden Ernährung.

Da wir fast 50 verschiedene Nährstoffe dem Körper zuführen müssen, so wäre eine außerordentlich große Anzahl von Mangelkrankheiten denkbar. Tatsächlich ist sie aber beschränkt nur auf die Hauptnährstoffe Eiweiß, Kohlenhydrate, Fette und Vitamine. Spontane Krankheiten durch isolierten Mangel an Mineralstoffen und Spurenelementen gibt es nur sehr wenige, wie die Eisenmangelanämien, den Kropf, die Azotämie durch Kochsalzmangel und anderes mehr. Auch sie können hier nur erwähnt, aber nicht näher besprochen werden.

Die *Unterernährung* kann eine quantitative und eine qualitative sein. Im ersteren Falle ist die Nahrung calorisch unterwertig, wobei die Menge des einzelnen Nährstoffes für sich durchaus über dem Minimalbedarf liegen kann; im 2. Falle ist zwar der Calorienbedarf gedeckt, aber es besteht ein Defizit an einem oder mehreren lebensnotwendigen Nährstoffen wie Eiweiß, Fett, Vitaminen oder Salzen. Oft kommen, wie in den vergangenen Hungerzeiten und bei Krankheiten der verschiedensten Art, beide Formen gemischt vor.

Es sind, von schweren Einzelschicksalen und Krankheiten abgesehen, fast immer abnorme Zeiten, in denen Mangelkrankheiten in einem beträchtlichen Umfange auftreten. Normalerweise hat die zur Verfügung stehende Nahrung calorisch, chemisch, vitaminal die zur Aufrechterhaltung eines gesunden Lebens und maximaler Leistungsfähigkeit eine optimal günstige Zusammensetzung. Maßgebend für die Ernährung ist natürlich nicht die Nahrungszufuhr als solche, sondern die vom Darm resorbierte Menge. Eine Nahrung kann an und für sich ausreichend sein, wird aber durch Erbrechen und profuse Durchfälle zur Mangelnahrung.

I. Der Hunger

Die klarste, eindeutigste und maximalste Form der Mangelernährung ist der absolute Hunger, d. h. das vollkommene Fehlen jeder Nahrungsaufnahme, wobei die Flüssigkeitsaufnahme nicht gedrosselt ist. Totaler Nahrungs- *und* Flüssigkeits-

mangel ist nur sehr kurze Zeit ertragbar so daß er weder theoretisch noch prak tisch von Bedeutung ist und mit aus diesem Grunde auch nie eingehender unter sucht wurde Der absolute Hunger hat nicht nur als vita minima ein erhebliches theoretisches Interesse sondern ist als Grundlage der sogenannten Fastenkuren auch praktisch bedeutungsvoll

Freiwillige Hungertage aus religiösen Gründen sind anscheinend so alt wie die Menschheit Fastenkuren als Heilmittel gehen bis auf HIPPOKRATES zurück

Absolute Nahrungsenthaltung kommt heute fast nur bei Fanatikern und De monstranten einzeln wie bei GANDHI oder MCSWINEY dem Bürgermeister von Cork (Irland) oder in corpore als Hungerstreiks vor Eine Sondergruppe stellen die sogenannten Hungerkünstler dar von denen einige wie BREITHAUPT CETTI SUCCI und LEVANZIN durch die an ihnen zum Teil mehrfach durchgeführten Unter suchungen eine gewisse Berühmtheit erlangt haben Zum Teil sind es Psycho pathen oder Hysteriker bzw Hysterikerinnen denen das normale Hungergefühl fehlt wie ich es selbst mehrfach feststellen konnte Dazu kommen Studenten und Gelehrte die sich für solche Versuche zur Verfügung stellten oder wie E G SCHENCK (Z) sie an sich selber durchführten

Schließlich findet man auch bei gewissen Nerven und Geisteskrankheiten eine absolute Verweigerung der Nahrungsaufnahme Es handelt sich dabei meist um Psychosen besonders Stuporen der verschiedensten Genese vor allem katatoni sche wie es bei eigenen Untersuchungen der Fall war oder schwerste Formen der Hysterie und Psychopathie Über neue Hungerweltrekorde berichtete kürzlich die Tagespresse (Frankfurter Allgemeine Zeitung vom 17 11 1953) Danach soll der Hungerkünstler HEPOS in Wiesbaden einmal 80 Tage und einmal 76 Tage ge hungert haben Frau CORNELIA FORSTER in Johannisburg sogar 81 Tage In Unjha im westlichen Indien nahm eine 25jährige Frau aus religiösem Schwure an geblich 90 Tage keine Nahrung zu sich starb aber dann

1 Der Stoffwechsel im Hunger

Die Zahl der Untersuchungen auf diesem Gebiete ist bis in die letzte Zeit herein außerordentlich groß (Lit bis 1915 vor allem bei BENEDICT (Z) bis 1923 bei MOR OULIS bis 1928 (Z) bei GRAFE (Z) bis 1938 zum Teil bei E G SCHENCK (Z)) Sie sind auf alle irgendwie wichtigen Substanzen mit Ausnahme der Vitamine ausgedehnt worden sowohl bei Tieren wie bei Menschen

Im Hinblick vor allem auf praktisch ärztliche Bedürfnisse interessieren nur fol gende Faktoren Gewicht Calorienproduktion Eiweißumsatz Fettstoffwechsel Wasserhaushalt und Blutzusammensetzung ferner die körperlichen und seeli schen Auswirkungen auch hinsichtlich der Leistungsfähigkeit Von einem effek tiven Hungerzustand kann erst gesprochen werden wenn er mindestens 1 Woche dauert da die ersten Tage noch zu sehr unter dem Einflusse oder der Nachwirkung der vorausgegangenen Nahrung stehen

In dem großen Materiale von F G BENEDICT (Z) betrug am 1 Hungertage die Gewichtsabnahme im Durchschnitt 1 05 kg am 2 1 004 am 3 etwa 800 g

Im allgemeinen ist die *Gewichtabnahme* an den ersten Fasttagen am größten Es hängt das mit der Entleerung der von den letzten Mahlzeiten kommenden Faeces sowie dem rapiden Einschmelzen der Glykogenvorräte bei dem große Wasser mengen (meist das Vierfache) des Glykogens frei und gleichzeitig ausgeschwemmt werden zusammen Eventuell kommen noch sonstige disponible Wassermengen dazu Dann kommt ein Abschnitt in dem der tägliche Gewichtsverlust andauernd konstant bleibt je nach Größe und Tätigkeit der Hungernden etwa 0 3—0 5 kg pro Tag Je länger der Hungerzustand dauert um so kleiner können dann die

Gewichtsverluste werden, zumal wenn Wasser getrunken wird. Die Gewebseinschmelzungen können dann durch Wasserretensionen, zu denen der unterernährte Organismus neigt, vorübergehend mehr oder weniger maskiert werden, sogar bis zu Gewichtszunahmen. BENEDICT (Z) hat auf Grund zahlreicher eigener und fremder Versuche berechnet, daß der Körpergewichtsverlust nach 14 Hungertagen 12,6%, nach 20 15,6%, nach 30 20,6%, nach 40 25,3% (Succi in London) beträgt. Im Einzelfalle sind oft große Verschiedenheiten da. Die längste beglaubigte absolute Hungerzeit wurde bei Mc SWINEY, dem Bürgermeister von Cork festgestellt, der 1920 nach 75tägigem freiwilligen Fasten im Londoner Gefängnis starb. Über Fastenkuren von 79—90 Tagen berichtet aus der Lit. S. MÖLLER, doch läßt sich meist nicht nachprüfen, was unter „Fasten" verstanden wird. Die Stigmatisierte von Konnersreuth soll angeblich in 1½ Jahren ohne eine irgendwie in Betracht kommende Ernährung nur 20 Pfund abgenommen haben, aber auch hier fehlt jede kritische Kontrolle. Im ganzen wird angenommen, daß der Mensch stirbt, wenn er etwa 50% seiner organischen Körperstoffe verloren hat. Merkwürdigerweise vermag der Hund noch länger zu hungern (104—117 Tage in den Beobachtungen von HOWE u. HAWK) und dabei bis 60% an Gewicht zu verlieren.

Der Gewichtsverlust der einzelnen Organe im Hunger gestaltet sich dabei, wie aus folgender Tabelle 36 von v. WENDT hervorgeht, außerordentlich verschieden.

Tabelle 36. *Gewichtsverlust der Organe im Hunger (nach v. WENDT).*

	100 g Organ verloren
Fettgewebe	94,0
Milz	68,8
Leber	58,4
Pankreas	50,1
Muskeln	50,0
Nieren	44,8
Magen und Darm	40,4
Blut	37,5
Herz	32,2
Haut	31,6
Lungen	26,8
Skelet	16,5
Gehirn und Rückenmark	5,1

Im stärksten verliert das Fett (94%), fast gar nicht das Zentralnervensystem (5,1%); der Mittelverlust beträgt 42,6%. Ähnlich waren die Werte im berühmten Katerversuch von C. von VOIT [Tabelle bei LANG-RANKE (Z) S. 81]. Weiteres Zahlenmaterial aus neuerer Zeit bei GIESE (1944), KEYS (1942) und UCHLINGER (1949).

Mit der Reduktion der Nahrung und dem Absinken des Körpergewichts sinkt naturgemäß der *Gesamtstoffwechsel*, d. h. die tägliche Wärmeproduktion ab (vgl. Tab. 37). Man könnte zunächst denken, daß hier ein Parallelismus besteht. RUBNER hatte das auch anfangs für die Tiere angenommen. Je mehr Untersuchungen aber angestellt wurden, vor allem beim Menschen, desto mehr zeigte sich, daß in der Regel die Verbrennungen in viel stärkerem Grade absinken als das Gewicht. An den ersten Hungertagen, vor allem am 3., besteht eher eine Steigerung. Die Tab. 38 (S. 182/3) mit den Durchschnittswerten am Menschen zeigt das deutlich.

Die Tabelle zeigt, daß im Einzelfalle Abweichungen vom Durchschnitt vorkommen können, sogar vorübergehende Steigerungen, die meist wohl durch vermehrte Motilität bedingt sind. Dieser Tabelle sind die enorm niedrigen Zahlen aus der 26tägigen Versuchsreihe von E. G. SCHENCK angefügt, obwohl es sich streng genommen nicht um einen reinen Hungerversuch gehandelt hat, da im Obstsaft täglich 54 g Trockensubstanz = etwa 220 Cal aufgenommen wurden. Diese kleine Menge hat schon genügt, um in vieler Beziehung, besonders im Keton- und Mineralstoffwechsel erhebliche Abweichungen gegenüber den anderen Hungerversuchen hervorzurufen. Die Zahlen für die Calorienproduktion sind außerordentlich niedrig und schwankend. Werte von 13,3—15,0 Cal pro Kilogramm stehen neben 20,4 und 18,1 Cal, ohne daß dafür eine plausible Erklärung gegeben wird. Da die beiden Anfangs- und Endwerte der 26tägigen Fastenperiode mit 19,15 Cal und 18,55 Ca

sich kaum voneinander unterscheiden läßt sich die er Versuchsreihe nur ent nehmen daß hier kein ausgesprochenes relatives Ab inken vorliegt

Von anderen nicht in die Tabelle aufgenommenen Versuch reihen seien noch die an der Hungerkünstlerin M von Th Brugsch [1910 (Z)] die finnisch be chriebenen von Tigerstedt (Z) die japanisch erschienenen von Takahira (1925) sowie die amerikanische Arbeit von Kleitmann (1926) erwähnt Sämtliche 7 Versuche zeigten Abnahmen der Calorienproduktion pro Kilogramm zwischen 13 bis 40% Am stärksten war sie bei Tigerstedt mit 36 7 auf 22 8 cal In der Versuchsreihe von Brugsch trat während der Menstruation vom 10—13 Hungertage ein vorübergehender Anstieg von 26 6 auf 33 8 Cal ein der erst nach einigen Tagen wieder abklang

Das meist vorhandene progressive Absinken der Verbrennungen bezogen auf das Körpergewicht und auf 1 m² Körperoberfläche für die das gleiche gilt verlangt eine Erklärung Man hat von physiologischer Seite [vgl vor all m Zuntz und seine Schüler zuletzt Morgulis (Z)] versucht das Pflügersche Dogma von der Konstanz der Zersetzung und von der Unabhängigkeit von dem zur Verfügung stehenden Nahrmaterial zu retten indem man annahm daß pro 1 g lebendiges Eiweiß auch im Hunger stets die gleiche Menge Sauerstoff aufgenommen würde Einfache Analysen und Berechnungen zeigen aber daß diese Erklärung falsch ist [Auseinandersetzung bei E Graff (Z 2)] Wäre sie richtig so müßte man annehmen daß pro 1 kg Körpergewicht die Menge Protoplasmaeiweiß viel rascher abnahme als die Menge des Fettes Dagegen sprechen aber entscheidend die Analysen und Berechnungen bei Tieren und Menschen von Rubner und Voit die zeigten daß N Gehalt und Körpergewicht im Hunger in ungefähr gleichem Maße absinken Nach meinen eigenen Berechnungen entfallen bei Levanzin am 1 Hungertag der aber noch unter dem Einflusse der vorausgegangenen Ernährung steht 107 am 31 93 Cal pro 100 g Körperstickstoff Unter diesen Umständen kommt man meines Erachtens um die Annahme nicht herum daß hier entsprechend der Selbststeuerung des Organismus eine Art *Anpassung* vorliegt indem der immer mehr schwindende Bestand des Körpers an Nährmaterial schließlich auch die Gewebe zu immer sparsamerer und reduzierterer Tätigkeit zwingt Pflüger (Z) selbst sprach in anderem Zusammenhang von einer Anpassung des Stoffwechsels an die Not wie er in seiner berühmten teleologischen Mechanik in der lebendigen Natur näher auseinandergesetzt hat Wie die Anpassung zustande kommt ist natürlich schwer zu sagen Sie könnte primär von den Zellen entsprechend der Abnahme des umgebenden Nährmaterials au gehen Sie könnte aber auch sekundär vom Zentralnervensystem oder Inkretsystem wie Brugsch (Z) meint ausgelöst werden Vielleicht kombiniert sich beides miteinander

Besondere nicht weiter analysierbare Konstitutionen hinsichtlich dieser 3 Faktoren dürften wohl für die individuell verschiedene Reaktion auf den gleichen absoluten Mangel maßgebend sein

Die nächste Frage betrifft das *Körpermaterial* mit dem der Hungernde seinen Umsatz bestreitet Dafür gibt die N Ausscheidung im Harn einerseits und der RQ andererseits eine genügende Auskunft Die für die Größe des Eiweißumsatzes entscheidenden Faktoren sind Körpergewicht Geschlecht Ernährungszustand vor allem Eiweiß und Glykogengehalt des Organismus sowie für die ersten Tage die Menge der voraus gegangenen Eiweißzufuhr Besonders die ersten 3—4 Tage stehen noch stark unter dem Einflusse der Zusammensetzung der Nahrung vor Beginn des Hungers vor allem hinsichtlich Kohlenhydraten und Eiweiß War die Eiweißmenge nicht allzu groß so tritt das Maximum der N Ausscheidung meist am 3 —5 Hungertage auf Da das zeitlich mit der zunehmenden Erschöpfung der Glykogenvorräte zusammentrifft so haben zuerst Prausnitz und später vor

Tabelle 37 *Durchschnittliche Calorienproduktion pro Kilogramm an den einzelnen Hungertagen*

Hungertag	Calorien pro 1 kg Gewicht	Hungertag	Calorien pro 1 kg Gewicht	Bemerkungen
1	30 2	9/10	25 7	
2	31 5	15/16	23 6	
3	30 0	18/19	23 2	Nur 2 Beobachtungen von BENEDICT (an Levanzin) und LABBÉ u STÉVENIN
4	29 0	22/23	20 5	
5	28 2	25	22 3	
6	27 2	30/31	19 6	
7/8	25 2	42	17 0	nur 1 Beobachtung von LABBÉ u STÉVENIN

Der Verlauf im einzelnen bei 22 Hungerpersonen ist aus Tabelle 38 ersichtlich

Tabelle 38 *Das Verhalten der Wärmeproduktion bei den einzelnen menschlichen*

Personalien	Alter	Geschlecht	Anfangsgewicht	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4
	Jahre		kg	Cal	Cal	Cal	Cal
1 Cetti	26	männl	57 0	29 0		29 0	
2 Breithaupt	21		60 7	28 7		28	
3 Cand med J A	21		67 8	33 2	3[illegible] 0	31 2	31[illegible]
4 B F D	21		67 3	31 0	31 9	32 1	—
5 A L L	22		72 9	30 1	31 3	—	—
6 A L L	22		73 8	26 6	29 8	28 3	27 5
7 S A B	23		58 2	34 2	32 4	31 0	[illegible]9
8 S A B	23		59 1	31 9	31 1	30 6	29 7
9 S A B	23		59 1	29 7	29 9	30 8	30 8
10 S A B	23		61 6	30 6	31 2	31 2	31 3
11 H E S	19		57 1	34 5	36 9	—	—
12 C P Y	18³/₄		69 3	28 5	31 5	—	—
13 A H M	24		62 0	28 1	29 5	—	—
14 H C K	21		71 5	31 2	35 3	—	—
15 H R D	17		55 6	34 6	34 9	—	—
16 N M P	18¹/₂		67 6	31 5	35 1	—	—
17 D W	20		79 0	27 5	29 3	—	—
18 M K	2[illegible]	weibl	58 0	—	—	—	—
19 Levanzin	40	männl	59 6	27 1	26 6	26 4	[illegible]
20 M K	27	weibl	55 5	24 3	28 1	28 8	30 6
21 Fr H			61 8	—	24 9	—	26 4
22	42	männl	62	28 8	32 6	—	—
Durchschnittszahlen				30 2	31 5	30 0	29 0
23 F G Sch	31		82 7	—	—	19 0	19 3

allem LANDERGREEN wohl mit Recht hier einen ursachlichen Zusammenhang angenommen Die absoluten Werte fur die Stickstoffausscheidung im Harne bewegen sich in den ersten Tagen bei Mannern meist zwischen 10—12 g bei Frauen zwischen 7—8 g taglich dann sinken die Zahlen gewohnlich ab Doch gibt es da Ausnahmen wie bei LAVANZIN der noch bis zum 14 Hungertage 10g/Tag entleerte Vom 8 bis 10 Tage ab tritt eine gewisse Konstanz mit nur langsam absinkenden Ausscheidungswerten ein wobei es je nach Diurese zu Schwankungen kommen kann

LEVANZIN und SUCCI schieden nach dem 30 Hungertage bei im ganzen außerordentlich gleichmäßiger Kurve 7—8 g N aus während es bei TIGERSTEDTS Versuchsperson schon am ?0 Hungertage nur noch 5 43 g waren

Bezieht man die N Ausscheidungen auf 1 kg Korpergewicht so sinken die Zahlen mit zunehmender Dauer des Hungers etwas ab so bei LEVANZIN von 0 ?07 g am 4 Hungertage auf 0 164 g N am 30 Sehr konstant und auffallend niedrig waren die Ausscheidungswerte bei dem 1 84 m großen und zu Beginn der Hungerperiode ?9 6 kg schweren SCHENCK Vom 8 Hungertage ab schwankten sie mit ? Ausnahmen zwischen 4 4 und 6 0 g N Es dürfte das wohl mit der geringen Kohlenhydratzufuhr zusammenhangen

Die Beteiligung des Eiweißes am Gesamtstoffwechsel betragt in den ersten 2 Hungerwochen entsprechend der Normalernahrung 15—?0%, dann sinkt die Relation langsam auf 14—10 ab

Hu ‹ rversu hei (Cal r n pro 1 kg an den e n elnen Hung ‹ n)

5	6	u 8	9 u 10	15 u 16	9 u 19 —	3		30 u. 31	4	
				T g						(M hod k)
C	C	Ca	Ca	Cal	Cal	Cal	C	Ca	C l	
8 4 ? 8		31 7	9 3						—	Le mann Zuntz u M tarb (Z ntz G ppert)
31										T gerstedt Johansson u M tarb (Tigerstedt Apparat)
8 0 ?? 0		8 0								Bened ct (Resp rat on cal r en meter)
		9		4 7	6 6					
4	4	0	?3 5	3 1	? 9	?	?8	3 8		Gr fe (Jaqu t Apparat)
??	30 8	?8 1	6 6	3						Bened ct (Re p rat on apparat)
	6 5		3							M Kunde (Bened cts tragbarer Resp rat ons apparat)
3 ?	30 3		?	?0 4	? 0	18 4	1 8	1	1 0	Labbé u Stévenin
8 ?0 3	?7 ? 4	? 14?	? 1 4	?3 6 18 4	3? 1 8	?0 5 18 4	? 3 18 1	19 6	17 0	1 C Schenck

Über 4? Tage sind wissenschaftlich genau kontrollierte Hungerversuche beim Menschen bisher nicht ausgedehnt worden so daß hier Versuche beim Tier herangezogen werden müssen die zeigen daß im weiteren Verlaufe des Hungers die N Ausscheidungen von ihrem Minimum allmahlich meist progressiv bis zum Hungertode ansteigen (vgl FRERICHS C VOIT und M RUBNER) Es kommt dann zum praemortalen Eiweißzerfall (MAY) Die Beteiligung der einzelnen N haltigen Substanzen (Harnstoff Ammoniak Harnsaure Aminosauren Gesamtkreatinin) ist nur von untergeordnetem Interesse und kann hier übergangen werden

Die Werte für Harnsäure und Ammoniak sind neben vielen anderen Faktoren aus der außerordentlich instruktiven zusammenfassenden Stoffwechseltabelle von BENEDICT bei LEVANZIN ersichtlich. Die respiratorischen Quotienten nach Abzug der auf die Eiweißverbrennung entfallenden Werte für CO_2 und O_2 geben Auskunft über die Oxydation von Fetten und Kohlenhydraten. Da letztere sehr rasch aufgebraucht sind, wird die Nichteiweißverbrennung vom 10. Hungertage ab ausschließlich von Fetten bestritten. Es mußten mithin respiratorische Quotienten von 0,72—0,73 mit Eiweiß oder 0,71 nach Korrektur für Eiweiß resultieren. In den methodisch besten Versuchen ist das auch fast ausnahmslos der Fall (vgl. z. B. die Tabelle von BENEDICT und eigene Versuche). Manchmal liegen sie infolge Ketonkörperbildung bei 0,69—0,70. Tiefere Zahlen (0,5—0,65) sind immer durch mangelhafte Methodik bedingt. Für eine Zuckerbildung aus Eiweiß, die gleichfalls RQ erniedrigen müßte, spricht nichts, wenn natürlich auch nicht abgelehnt werden kann, daß sie in ganz geringem respiratorisch nicht faßbaren Umfange vorkommt. Auch die identischen Resultate von direkter und indirekter Calorimetrie [BENEDICT (Z) und LUSK (Z)] lassen hierfür keinen Raum.

Die *Ketonkörperausscheidung* war sehr verschieden hoch. Stets aber betrug sie mehrere g. Abgesehen von den ersten Hungertagen schwankte sie allein für die β-Oxybuttersäure bei LEVANZIN zwischen 1,4 und 7 g. Am höchsten war sie mit 16 g Gesamtketon in meiner Beobachtung (GRAFE). Nur der Versuch von SCHENK mit maximal 0,48 g, die fast sprunghaft mit an- und absteigendem Gipfel zwischen 7. und 12. Hungertag entleert wurden, fällt ganz aus der Reihe. Meist gingen die Werte bei ihm nicht über 0,05—0,1 g hinaus. Es ist das offenbar die Folge der kleinen täglichen Kohlenhydrataufnahmen von 50 g, die sich hier überraschend stark auswirkten, ein Beweis dafür, wie notwendig es ist, bei den sogenannten Fastenkuren solche Mengen zu verabreichen. Ihre Durchführung wird den Kranken dadurch wesentlich erleichtert.

Auch die *Mineralverluste*, auf die hier nicht näher eingegangen werden kann, werden dadurch bemerkenswerterweise herabgesetzt.

Die *chemische Zusammensetzung* des *Blutes* spiegelt, so weit bekannt, die vita minima in seinen einzelnen Komponenten wieder. Eine fortlaufende Bestimmung von den 24 wichtigsten Substanzen bei Menschen findet sich nur bei SCHENK, aber gerade diese mühevollen Untersuchungen sind nicht beweisend, weil täglich 50 g Kohlenhydrate aufgenommen wurden. So ist man auch hier gezwungen, auf Tierversuche zu rekurrieren. Hier machte MORGULIS bei Hunden eine sehr wichtige Feststellung; er beobachtete nämlich einen erheblichen Anstieg des Rest-N, und zwar vor allem der sogenannte unbekannten Fraktion des Rest-N, d. h. des Rest-N, der nicht aus Harnstoff, Harnsäure, Aminosäuren, Ammoniak, Kreatin und Kreatinin besteht. Auch die Harnsäure stieg erheblich an und zwar schon im Anfange des Hungers. Da Nierenschädigungen nach Untersuchungen von LENNOX (zit. bei MORGULIS) im Hunger nicht vorliegen, so können diese auffallenden Erhöhungen nicht auf einfache Retentionen zurückgeführt werden, sondern müssen einen anderen Grund haben. Da bei Fortdauer des Hungers eine gegenüber der Konstanz der Konzentration der meisten anderen anorganischen Bestandteile mit Ausnahme des Magnesiums (MELLINGHOFF) auffällige Abnahme der Chloride mit gleichzeitiger Zunahme des Bicarbonats eintritt, so bildet sich ein Blutbefund heraus, der an Darmobstruktion erinnert. MORGULIS ist daher geneigt, bei längeren Hungern wie beim Ileus eine Vergiftung anzunehmen, eine Toxikose infolge einer Proteose, die ins Blut eindringt und durch die Zunahme der Gewebspermeabilität im Hunger begünstigt wird. Auch klinische Erscheinungen wie stumpfer Ausdruck der Augen, Neigung zu komatösen Zuständen einerseits und Erregungszuständen andererseits scheinen ihm für eine Vergiftung zu sprechen. Er kommt

daher zu dem Schlusse, daß der Hunger statt eine Reinigung des Blutes und des Organismus zu verursachen, im Gegenteil eine Autointoxikation durch Stoffwechselabbauprodukte hervorrufen kann. Diese Feststellung ist natürlich außerordentlich wichtig, da sie einer weitverbreiteten irrigen Ansicht den Boden entzieht und eine Warnung vor langer ausgedehnten Fastenkuren bedeutet. Ob diese von Alpern und Witsch auch bei anderen Tieren (Tauben) bestätigten Befunde von Mopoulis auch für den Menschen gelten, ist allerdings noch nicht bewiesen. Der lange Versuch von Schenck scheidet hier leider aus den angegebenen Gründen zur Beurteilung aus, und andere gibt es bisher meines Wissens nicht. Die besprochenen Veränderungen im Tierversuch verschwinden sehr rasch, wenn die Tiere wieder *ernährt* werden. Interessant ist im Hinblick auf die entgegengesetzten Verhältnisse bei chronischer Unterernährung die Tatsache, daß es in keinem der zahlreichen Hungerversuche zu Ödemen gekommen ist. Auch scheint, so weit bisher untersucht — *auch* hier liegt nur die Versuchsreihe von Schenck zur Beurteilung vor — keine Hypoproteinämie zu bestehen.

Schließlich interessieren noch im Hinblick auf die sogenannte Fastenkuren die *Immunitätsverhältnisse*, weil damit gerechnet werden muß, daß die Abwehrkräfte gegen Infektionen durch lang dauernden Hunger geschwächt werden können.

Die älteren Untersuchungen, meist bei Tieren, die Benedict referiert, zeigen widersprechende Ergebnisse. Teils wurden Herabsetzungen der Immunkörperbildung und des opsonischen Index gegenüber Anthrax, Staphylokokken und anderen Erregern, teils Steigerungen (gegenüber Colibacillen), teils normale Werte angegeben.

In neueren Untersuchungen fand Druschky bei 46 fastenden Menschen 28mal eine Steigerung, 7mal ein Gleichbleiben, 9mal ein Absinken und 2mal überhaupt keine Bactericidie gegen Milzbrand. Schenck (Z) stellte bei sich selbst in den ersten 10 Hungertagen einen Verlust der Bactericidie gegenüber Colibacillen und eine Steigerung gegenüber hämolytischen Streptokokken fest, während in den folgenden Wochen die abtötende Kraft des Serums sowohl gegenüber B. coli wie auch gegenüber Streptokokken verstärkt war.

Auf das Verhalten der Darmkeime hat das Fasten anscheinend keinen Einfluß (Schenck).

Typhuskolonien wurden durch Stuhlzusatz in ihrem Wachstum stark gehemmt.

Diese kurz geschilderten immunobiologischen und bakteriologischen Befunde sind so wechselnd und widerspruchsvoll, daß ein klares Bild bisher noch nicht zu gewinnen ist. Immerhin scheint mir so viel festzustehen, daß von dieser Seite her Kontraindikationen gegen Fastenkuren nicht bestehen. Hinsichtlich der sonstigen Einwirkung langdauernden Hungers auf somatische und psychische Vorgänge sei auf die eingehenden Untersuchungen von Benedict bei Levanzin und von Schenck an sich selbst, ferner auf die zusammenfassende Darstellung von Lang u. Panke (Z) S. 80ff. verwiesen.

Generell sei nur gesagt, daß in keinem der langen Hungerversuche eine *dauernde* Schädigung der Muskelkraft und der Nerventätigkeit festgestellt werden konnte.

2. Fastenkuren

Wenn hier von Fastenkuren gesprochen wird, so sind damit weder einzelne Hungertage, die bei fast allen Krankheiten und von den meisten Ärzten verwandt werden, gemeint, noch ein absolutes Hungern, da die erlaubten Mengen von Obst oder Gemüsesäften stets kleinere Mengen von Kohlenhydraten enthalten, wenn der Caloriengehalt wohl auch selten über 100—[illegible]00 Cal. hinausgeht. Buchinger (Z) macht einen feinen Unterschied zwischen Hungern und Fasten, indem er

unter Hunger die erzwungene unter Fasten die freiwillige Nahrungsentziehung versteht Das Heilfasten ist ebenso wie das religiose Fasten uralt [Geschichte und Literatur bei GÜNTHER (Z) MOLLER JUST BUCHINGER (Z) u a] *Beide sind viel* fach bis in die heutige Zeit identisch HIPPOKRATES kannte schon seinen therapeutischen Wert allerdings auch seine Gefahren denn er riet zur Verhutung einer zu starken Entkraftigung die vollige Nahrungsentziehung wie sie damals geubt wurde nicht uber 7 Tage auszudehnen Spezielle Indikationen gab er nicht an Aus etwas spaterer Zeit sind ASCLEPIADES CELSUS u THEMISON der vor allem Fiebernde hungern ließ zu erwahnen (Lit bei BUCHINGER u A) GALEN stellte *zuerst die Theorie von der Schlackenreinigung* des Korpers im Hunger auf wenn er den Satz aussprach abstinentia totum corpus aequaliter purget

Aus dem Mittelalter liegen keine Berichte vor In der Renaissance ist wenig Neues hinzugekommen Damals scheint sich die Diatetik in Spitzfindigkeiten verloren zu haben Im 17 und 18 Jahrhundert trat dann eine Belebung der Hungertherapie besonders durch SYDENHAM BOERHAVE DE MONTPELLIER F HOFFMANN BROUSSAIS u a [Lit bei BUCHINGER (Z) dort auch die spatere Literatur] ein Wahrend in der 1 Halfte des 19 Jahrhunderts noch VALENTIN und WUNDERLICH Nahrungsbeschrankung und Entziehung propagierten setzte in der 2 unter Fuhrung von GRAVES CHOSSAT u a die Real tion ein die bis uber die *Wende des Jahrhunderts andauerte Erst seit wenigen Jahrzehnten sind* Fastenkuren wieder in Mode gekommen TANNER und DEWEY in Amerika DETERMANN S MOLLER R JUST BERTHOLD BUCHINGER der mit 3200 Fastenkuren wohl die großte Erfahrung besitzt und viele andere in Deutschland fuhrten und fuhren heute in Sanatorien solche Kuren durch und GUNTHER (Z) SCHENK (Z) u a haben ihnen wissenschaftliche Monographien gewidmet

Welches sind nun die *Zwecke die mit den Fastenkuren erreicht werden sollen?*

Zunachst ist es eine Entlastung der Verdauungsorgane *im weitestem Sinne nicht* nur von Magen und Darm sondern auch von Leber und Pankreas Sie wird noch gefordert und beschleunigt durch Einlaufe und salinische Abfuhrmittel an den ersten Hungertagen Dadurch wird auch eine Entwasserung des ganzen Korpergewebes erreicht Wenn das Wasser auch in erster Linie aus dem interstitiellen Bindegewebe und den intercellularen Raumen stammt so ist es doch außerdem noch moglich daß die Korperzellen selbst dabei uberschussiges Wasser hergeben Hand in Hand geht damit gewohnlich auch eine zum mindesten *teilweise* Entleerung der Kochsalzspeicher wofur die nach 2—3 Hungertagen sehr rasch auf sehr niedrige Werte (unter 1 0 g) sich einstellende NaCl Ausscheidung im Harne spricht Bei der grundlichen initialen Darmentleerung verlassen auch großere Mengen NaCl bei SCHENCK 4 0 g auf diesem Wege den Korper Da der Hunger wie schon fruher erwahnt die Permeabilitat der Capillaren und kleinen Gefäße steigert so wird das Abstromen uberschussigen Materials befordert Vielleicht kommen auch Gefäßdilatationen begunstigend hinzu Diese erste Aufgabe der Fastenkuren ist gewohnlich schon in den ersten Tagen erfullt Zweiter Hauptzweck des Hungerns soll die Entfernung der sogenannten Stoffwechselschlacken sein Vom Purgieren des ganzen Korpers beim Hunger hatte schon GALEN gesprochen HAIG stellte dann in den achtziger Jahren des vorigen Jahrhunderts die Theorie auf daß die meisten Krankheiten auf eine Vergiftung mit der schwer loslichen und schwer ausscheidbaren Harnsaure zuruckzufuhren seien Diese Anschauung die praktisch zur Ablehnung von Fleisch und zur Empfehlung einer vegetabilischen Ernahrung fuhrte wurde von der Naturheilkunde zum Dogma erhoben und drang tief in weite Volksteile ein Daß sie nach den Ergebnissen der modernen Physiologie und physiologischen Chemie falsch ist bedarf keiner weiteren Begrundung (vgl auch das Kapitel uber Gicht) SCHENCK (Z) bei dem sich ausfuhrliche

Auseinandersetzungen mit HAIGS Ansichten finden sucht von ihr noch zu retten was zu retten ist Aber auch er kommt schließlich um die Feststellung nicht herum daß außer bei Nierensuffizienz schädliche Stoffwechselendprodukte nie im Körper nachgewiesen sind Auch wird bei den längsten Stoffwechselversuchen außer der künstlich erzeugten Acidose niemals eine Ausscheidung etwa vorher retinierter Schlacken gefunden Im Gegenteil wie das vorige Kapitel zeigt ist die Konzentration der Endprodukte im Blut und die Ausscheidung im Harn stets abnorm niedrig Bei Stoffwechselkranken kann das hin und wieder anders sein (Harnsäurekrisen bei der Gicht Kochsalzausscheidungen bei Fettsüchtigen usw) aber von Hunger oder Ernährung ist das weitgehend unabhängig

Die Schlackentheorie muß also für den Gesunden und die meisten Kranken mit aller Deutlichkeit abgelehnt werden

Im Gegenteil die im vorigen Abschnitte angeführten Untersuchungen von S MORGULIS (Z) zeigen daß durch langdauernden Hunger vorher nicht vorhandene Abbauprodukte neu entstehen können und daß sie giftig sind Er spricht geradezu von einer Hungertoxikose

Allerdings sind diese Befunde bei lange hungernden Tieren der verschiedensten Art und zwar anscheinend ziemlich gesetzmäßig erhoben worden Die Resultate lassen sich nicht ohne weiteres auf den Menschen ausdehnen In dem Selbstversuche von SCHENCK (Z) dem einzigen der hier zur Verfügung steht waren diese Rest N Erhöhungen besonders die Steigerung der unbekannten Fraktion nicht zu finden vermutlich weil täglich kleine Kohlenhydratmengen (etwa 50 g) gegeben wurden Aber die Tierversuche sind doch eine Warnung das Heilfasten über 2—3 Wochen auszudehnen Auch die ständig bestehende Acidose ist als eine künstlich erzeugte Vergiftung zu betrachten

Sie kann wie bei SCHENCK krisenhaft ansteigen und das Allgemeinbefinden sehr erheblich beeinträchtigen Auch die damit verbundenen Störungen des Säurebasenhaushaltes und des Eiweißstoffwechsels sind keineswegs günstig für den Organismus Ihre Genese ist zunächst unklar Da HENN anscheinend ähnliches beobachtete handelt es sich bei SCHENCK nicht um eine isolierte Erscheinung LEVANZIN und andere in der Richtung untersuchte Hungernde zeigten sie nicht Ihre Ketonausscheidung lag 10—30fach selbst über SCHENCKS höchsten Werten

Gerade aber SCHENCKS Versuch zeigt wie man der Acidose am wirksamsten begegnen kann nämlich durch Obstsäfte mit etwa 50 g Kohlenhydraten Vorübergehende kritische Steigerung der Ketonkörperausscheidung aus sehr niedrigem Niveau ist das geringere Übel gegenüber großen Dauerausscheidungen bei ihren oft erheblichen Störungen des Allgemeinbefindens SCHENCK spricht von einer Steigerung der Abwehrkräfte Bei den Widersprüchen der bisherigen Untersuchungen zu dieser Frage ist eine solche bisher aber nicht bewiesen Im Gegenteil BIELING zieht aus seinen Versuchen an hungernden Tieren mit Milzbrand Diphtherietoxin Pneumokokken ausdrücklich den Schluß Die Bildung der Antitoxine scheint jedenfalls durch Unterernährung besonders stark gestört zu sein

Der Hauptfaktor bei der Wirksamkeit der Fastenkuren scheint mir in der Umstimmung zu liegen die der Gesamtorganismus durch den außerordentlich starken Eingriff des Hungerns erfährt Schon die alten Kliniker im vorigen Jahrhundert vor allem WUNDERLICH und später RICHTER haben auf die Bedeutung dieses Faktors hingewiesen Umstimmung ist ein etwas vager Begriff der sich schwer exakt definieren läßt Man versteht darunter am besten eine weitgehende Änderung des gesamten inneren Milieus des Organismus mit allen seinen Folgeerscheinungen

Worin sie im einzelnen besteht und sich außert ist schwer zu sagen weil es uns noch an Methoden fehlt tiefer in ihr Wesen einzudringen Die Dinge liegen hier ahnlich wie bei der Proteinkorpertherapie die auch RICHTER zum Vergleich heranzieht und vor allem bei der Behandlung mit kunstlich erzeugtem Fieber Im letzteren Falle ist es vor allem der Reiz auf die großen vegetativen Zentren im Zwischenhirn aber wahrscheinlich auch direkt oder indirekt auf alle Korpergewebe Beim Hunger sind es wohl mehr die letzteren die direkt betroffen sind So merkwurdig es fur einen Minusfaktor klingen mag Hunger bedeutet einen Reiz fur die gesamten Korperzellen denn sie mussen auf die weitgehende Reduktion des ihnen zur Verfugung stehenden Nahrmaterials irgendwie reagieren meist durch eine Art Anpassung an die veranderten Verhaltnisse vereinzelt auch ohne diese Folge Im Hunger gehen auch dauernd vermehrt Zellen zugrunde und zwar in dem Maße wie der Gewichtsverlust der einzelnen Organe (vgl die Tab 36 S 180) erfolgt Ob es dabei zur Entstehung irritierender Stoffwechselprodukte kommt ist moglich aber unwahrscheinlich Keinesfalls aber ist es notig eine solche zur Erklarung der Umstimmung heranzuziehen

Eine Veranderung der Konstitution findet wahrscheinlich nicht statt (vgl die Auseinandersetzungen bei GUNTHER (Z)) Das geht schon daraus hervor daß nach der Wiederauffutterung der alte Korperstatus mehr oder weniger rasch wieder hergestellt wird Oft allerdings bleiben die gunstigen Wirkungen von Fastenkuren nicht nur bei akuten Storungen jahrelang manchmal dauernd bestehen Ich kenne Patienten die ihr Leben lang an chronischer Obstipation gelitten haben und sie dann durch eine lange Fastenkur fur immer verloren haben Das gleiche sieht man auch nach Appendektomien Ich glaube aber kaum daß man bei solchen Wirkungen von Konstitutionsanderungen sprechen darf

Eine sehr wichtige Sonderfrage ist die nach der Dauer des Hungerns im Einzelfalle d h nach dem Zeitpunkte des Ausgefastetseins wie die Hungerarzte es nennen Jeder Mensch der gesunde schon vor allem aber der kranke hat ein individuell verschiedenes Optimum fur den Hungereffekt und einen verschiedenen Zeitpunkt in dem es zu Schadigungen kommt Anzeichen dafur sind Wiederauftreten eines starken Hungergefuhls Reinigung der Zunge mehr oder weniger starke Depressionen und Herzstorungen vor allem Tachykardien und Arythmien Wahrend des Fastens verlangert sich oft im Elektrokardiogramm die Erregungsdauer Q—T und die T Zacken werden flacher In der 3 Woche kommt es nach Kniebeugen auch zu einer deutlichen Depression von ST (SCHENCK) Monita von Seiten des Stoffwechsels sind nach SCHENCK geringe Erhohung des respiratorischen Quotienten des Atemvolumens und der Gesamt N Ausscheidung bei gleichzeitigem Absinken des Harnstoffanteils sowie Anderungen im Kohlenhydratstoffwechsel im Sinne von Insulinuberproduktion und Hypoglykamie bei Traubenzuckerbelastungen

Auch die Diastasewerte im Blut steigen dann an Alle diese feinen Veranderungen konnen naturlich nur durch fortlaufende muhsame Laboratoriumsversuche aufgedeckt werden

Fur den Praktiker sind lediglich maßgebend die zuerst erwahnten klinischen Symptome Es ist daher sehr notwendig daß die Hungernden taglich vom Arzt kontrolliert werden damit die Hungerkur zur richtigen Zeit abgebrochen werden kann In gut geleiteten Sanatorien ist das auch der Fall

Wir sprechen auch im folgenden ausdrucklich von Fastenkuren nicht etwa von dosierter partieller oder allgemeiner Unterernahrung die immer wieder in den gleichen Topf geworfen werden obwohl sie stoffwechselmaßig zum Teil sich sehr verschieden auswirken konnen Es wird davon spater noch die Rede sein

Die *Indikationen* zu Fastenkuren werden sehr verschieden gestellt Viele Fastenarzte lassen nur mehr oder weniger strenge Kontraindikationen gelten

Im übrigen wird von ihnen fast jeder Kranke, der wegen irgendwelchen Beschwerden kommt oder ein Hungerfanatiker ist, ziemlich wahllos einem 2- bis 3wöchigen Hungern unterworfen; das ist natürlich unwissenschaftlich und zum Teil auch unärztlich.

Da eine Fastenkur immerhin ein erheblich somatischer und psychischer Eingriff ist, so müssen die Indikationen möglichst streng herausgearbeitet werden.

Welches sind nun die Krankheiten, bei welchen sie wirklich etwas leisten? Vorausgeschickt sei, daß es keine Krankheit gibt, bei der eine Hungerkur irgendeiner anderen Therapie überlegen ist. Im Gegenteil, der gewünschte gleiche Effekt kann in der Regel diätetisch auf eine schonendere, wenn auch vielleicht meist langsamere Weise erreicht werden.

Als Hauptindikationsgebiet gelten die Stoffwechselkrankheiten, vor allem die Fettsucht. So radikal und erzieherisch sie gerade hier wirken können, so sehr muß auch gerade hier die Individualität des einzelnen Kranken und die Form der Krankheit berücksichtigt werden.

Viele Fettsüchtige können sie nicht vertragen, da schon sehr rasch Kopfschmerzen, Herzbeschwerden und abnorme Flauheit auftreten, welche die an und für sich schon geringe Energie solcher Kranken bald erlahmen läßt, so daß sie die Kur vorzeitig abbrechen. Bei der endokrinen, speziell der thyreogenen Fettsucht hat H. CURSCHMANN mit Recht darauf hingewiesen, daß hier durch Hungern die an und für sich schon bestehende Unterfunktion der Schilddrüse noch weiter verstärkt werden kann. Auch von anderer Seite, z. B. SCORZEWSKI, sind Mißerfolge mitgeteilt. Selbst BUCHINGER (Z) schließt sie von der Behandlung aus. Bei Lipomatose sind Fastenkuren zwecklos, wie schon VIRCHOW wußte und wie bei der Natur der Erkrankung selbstverständlich ist.

Beim Diabetes kommen länger dauernde Hungerkuren nicht in Betracht, so wertvolles auch einzelne Hungertage oft leisten (vgl. das entsprechende Kapitel).

Dagegen ist die Gicht, vor allem in Kombination mit Fettsucht, sehr geeignet für längere Fastenkuren, wie schon ältere Kliniker wie z. B. F. HOFFMANN, HUFELAND u. a. wußten. Die Entlastung des Nucleinstoffwechsels wirkt sich hier manchmal ausgezeichnet aus, vor allem bei der akuten Form.

Auch bei Arthritiden anderer Genese und beim muskulären Rheumatismus sah ich manchmal sehr gute Erfolge, ohne sie mir erklären zu können, es sei denn, daß man auf die vage Umstimmung abstellt. Ob die Erhöhung des Xanthoproteingehaltes im Blute bei manchen Arthritikern, die OFFELEIN (Lit. bei L. GROTE) nachwies, und ihr Verschwinden durch Fastenkuren dabei von Bedeutung ist, wie GROTE meint, ist mir sehr zweifelhaft, da sie schon beim chronischen Gelenkrheumatismus nicht gesetzmäßig vorkommt und bei vielen anderen Formen von gut reagierendem Rheumatismus ganz fehlt. BUCHINGER (Z) und EISENBERG geben an, daß der chronische Gelenkrheumatismus und die chronisch deformierende Arthrose am günstigsten beeinflußt werden, vorausgesetzt, daß das Hungern genügend lange ausgedehnt wird. Bei schwersten Versteifungen hilft natürlich auch diese Therapie nichts, es sei denn durch Entlastung der Gelenke von zu hohen Körperbelastungen.

Ein weiteres Indikationsgebiet sind Steinkrankheiten inklusive Phosphaturie und Oxalurie. In der Fastenliteratur ist verschiedentlich über Abgang großer Gallen- und Nierensteine berichtet worden. Durch die Entlastung des Mineralhaushaltes wird wahrscheinlich auch die Ablagerung und Bildung neuer Steine jedenfalls während der Hungerperiode gehemmt. Auch BRUGSCH (Z) hat sie empfohlen. Die Diathese als solche wird natürlich, wie GÜNTHER mit Recht bemerkt, durch Fasten nicht beseitigt.

Worin sie im einzelnen besteht und sich äußert ist schwer zu sagen weil es uns noch an Methoden fehlt tiefer in ihr Wesen einzudringen Die Dinge liegen hier ähnlich wie bei der Proteinkörpertherapie die auch RICHTER zum Vergleich heranzieht und vor allem bei der Behandlung mit künstlich erzeugtem Fieber Im letzteren Falle ist es vor allem der Reiz auf die großen vegetativen Zentren im Zwischenhirn aber wahrscheinlich auch direkt oder indirekt auf alle Körpergewebe Beim Hunger sind es wohl mehr die letzteren die direkt betroffen sind So merkwürdig es für einen Minusfaktor klingen mag Hunger bedeutet einen Reiz für die gesamten Körperzellen denn sie müssen auf die weitgehende Reduktion des ihnen zur Verfügung stehenden Nährmaterials irgendwie reagieren meist durch eine Art Anpassung an die veränderten Verhältnisse vereinzelt auch ohne diese Folge Im Hunger gehen auch dauernd vermehrt Zellen zugrunde und zwar in dem Maße wie der Gewichtsverlust der einzelnen Organe (vgl die Tab 36 S 180) erfolgt Ob es dabei zur Entstehung irritierender Stoffwechselprodukte kommt ist möglich aber unwahrscheinlich Keinesfalls aber ist es nötig eine solche zur Erklärung der Umstimmung heranzuziehen

Eine Veränderung der Konstitution findet wahrscheinlich nicht statt [vgl die Auseinandersetzungen bei GÜNTHER (Z)] Das geht schon daraus hervor daß nach der Wiederauffütterung der alte Körperstatus mehr oder weniger rasch wieder hergestellt wird Oft allerdings bleiben die günstigen Wirkungen von Fastenkuren nicht nur bei akuten Störungen jahrelang manchmal dauernd bestehen Ich kenne Patienten die ihr Leben lang an chronischer Obstipation gelitten haben und sie dann durch eine lange Fastenkur für immer verloren haben Das gleiche sieht man auch nach Appendektomien Ich glaube aber kaum daß man bei solchen Wirkungen von Konstitutionsänderungen sprechen darf

Eine sehr wichtige Sonderfrage ist die nach der Dauer des Hungerns im Einzelfalle d h nach dem Zeitpunkte des „Ausgefastetseins" wie die Hungerärzte es nennen Jeder Mensch der gesunde schon vor allem aber der kranke hat ein individuell verschiedenes Optimum für den Hungereffekt und einen verschiedenen Zeitpunkt in dem es zu Schädigungen kommt Anzeichen dafür sind Wiederauftreten eines starken Hungergefühls Reinigung der Zunge mehr oder weniger starke Depressionen und Herzstörungen vor allem Tachykardien und Arythmien Während des Fastens verlängert sich oft im Elektrokardiogramm die Erregungsdauer Q—T und die T Zacken werden flacher In der 3 Woche kommt es nach Kniebeugen auch zu einer deutlichen Depression von ST (SCHENCK) Monita von Seiten des Stoffwechsels sind nach SCHENCK geringe Erhöhung des respiratorischen Quotienten des Atemvolumens und der Gesamt N Ausscheidung bei gleichzeitigem Absinken des Harnstoffanteils sowie Änderungen im Kohlenhydratstoffwechsel im Sinne von Insulinüberproduktion und Hypoglykämie bei Traubenzuckerbelastungen

Auch die Diastasewerte im Blut steigen dann an Alle diese feinen Veränderungen können natürlich nur durch fortlaufende mühsame Laboratoriumsversuche aufgedeckt werden

Für den Praktiker sind lediglich maßgebend die zuerst erwähnten klinischen Symptome Es ist daher sehr notwendig daß die Hungernden täglich vom Arzt kontrolliert werden damit die Hungerkur zur richtigen Zeit abgebrochen werden kann In gut geleiteten Sanatorien ist das auch der Fall

Wir sprechen auch im folgenden ausdrücklich von Fastenkuren nicht etwa von dosierter partieller oder allgemeiner Unterernährung die immer wieder in den gleichen Topf geworfen werden obwohl sie stoffwechselmäßig zum Teil sich sehr verschieden auswirken können Es wird davon später noch die Rede sein

Die *Indikationen* zu Fastenkuren werden sehr verschieden gestellt Viele Fastenärzte lassen nur mehr oder weniger strenge Kontraindikationen gelten

Im übrigen wird von ihnen fast jeder Kranke, der wegen irgendwelchen Beschwerden kommt oder ein Hungerfanatiker ist, ziemlich wahllos einem 2 bis 3wochigen Hungern unterworfen, das ist natürlich unwissenschaftlich und zum Teil auch unärztlich

Da eine Fastenkur immerhin ein erheblich somatischer und psychischer Eingriff ist, so müssen die Indikationen möglichst streng herausgearbeitet werden

Welches sind nun die Krankheiten, bei welchen sie wirklich etwas leisten? Vorausgeschickt sei, daß es keine Krankheit gibt, bei der eine Hungerkur irgendeiner anderen Therapie überlegen ist Im Gegenteil, der gewünschte gleiche Effekt kann in der Regel diätetisch auf eine schonendere, wenn auch vielleicht meist langsamere Weise erreicht werden

Als Hauptindikation gebiet gelten die Stoffwechselkrankheiten, vor allem die Fettsucht So radikal und erzieherisch sie gerade hier wirken können, so sehr muß auch gerade hier die Individualität des einzelnen Kranken und die Form der Krankheit berücksichtigt werden

Viele Fettsüchtige können sie nicht vertragen, da schon sehr rasch Kopfschmerzen, Herzbeschwerden und abnorme Mattheit auftreten, welche die an und für sich schon geringe Energie solcher Kranken bald erlahmen läßt, so daß sie die Kur vorzeitig abbrechen Bei der endokrinen, speziell der thyreogenen Fettsucht hat H Curschmann mit Recht darauf hingewiesen, daß hier durch Hungern die an und für sich schon bestehende Unterfunktion der Schilddrüse noch weiter verstärkt werden kann Auch von anderer Seite, z B Scorzewski, sind Mißerfolge mitgeteilt Selbst Buchinger (Z) schließt sie von der Behandlung aus Bei Lipomatose sind Fastenkuren zwecklos, wie schon Virchow wußte und wie bei der Natur der Erkrankung selbstverständlich ist

Beim Diabetes kommen länger dauernde Hungerkuren nicht in Betracht, so wertvolles auch einzelne Hungertage oft leisten (vgl das entsprechende Kapitel)

Dagegen ist die Gicht, vor allem in Kombination mit Fettsucht, sehr geeignet für längere Fastenkuren, wie schon ältere Kliniker, wie z B F Hoffmann, Hufeland u a, wußten Die Entlastung des Nucleinstoffwechsels wirkt sich hier manchmal ausgezeichnet aus, vor allem bei der akuten Form

Auch bei Arthritiden anderer Genese und beim muskulären Rheumatismus sah ich manchmal sehr gute Erfolge, ohne sie mir erklären zu können, es sei denn, daß man auf die vage Umstimmung abstellt Ob die Erhöhung des Xanthoproteingehaltes im Blute bei manchen Arthritikern, die Oefelein (zit bei Grote) nachwies, und ihr Verschwinden durch Fastenkuren dabei von Bedeutung ist, wie Grote meint, ist mir sehr zweifelhaft, da sie schon beim chronischen Gelenkrheumatismus nicht gesetzmäßig vorkommt und bei vielen anderen Formen von gut reagierendem Rheumatismus ganz fehlt Buchinger (Z) und Eisenberg geben an, daß der chronische Gelenkrheumatismus und die chronisch deformierende Arthrose am günstigsten beeinflußt werden, vorausgesetzt, daß das Hungern genügend lange ausgedehnt wird Bei schwersten Versteifungen hilft natürlich auch diese Therapie nichts, es sei denn durch Entlastung der Gelenke von zu hohen Körperbelastungen

Ein weiteres Indikationsgebiet sind Steinkrankheiten inklusive Phosphaturie und Oxalurie In der Fastenliteratur ist verschiedentlich über Abgang großer Gallen- und Nierensteine berichtet worden Durch die Entlastung des Mineralhaushaltes wird wahrscheinlich auch die Ablagerung und Bildung neuer Steine jedenfalls während der Hungerperiode gehemmt Auch Brugsch (Z) hat sie empfohlen Die Diathese als solche wird natürlich, wie Günther mit Recht bemerkt, durch Fasten nicht beseitigt

Worin sie im einzelnen besteht und sich äußert ist schwer zu sagen weil es uns noch an Methoden fehlt tiefer in ihr Wesen einzudringen Die Dinge liegen hier ähnlich wie bei der Proteinkörpertherapie die auch RICHTER zum Vergleich heranzieht und vor allem bei der Behandlung mit künstlich erzeugtem Fieber Im letzteren Falle ist es vor allem der Reiz auf die großen vegetativen Zentren im Zwischenhirn aber wahrscheinlich auch direkt oder indirekt auf alle Körperzellen Beim Hunger sind es wohl mehr die letzteren die direkt betroffen sind So merkwürdig es für einen Minusfaktor klingen mag Hunger bedeutet einen Reiz für die gesamten Körperzellen denn sie müssen auf die weitgehende Reduktion des ihnen zur Verfügung stehenden Nahrmaterials irgendwie reagieren meist durch eine Art Anpassung an die veränderten Verhältnisse vereinzelt auch ohne diese Folge Im Hunger gehen auch dauernd vermehrt Zellen zugrunde und zwar in dem Maße wie der Gewichtsverlust der einzelnen Organe (vgl die Tab 36 S 190) erfolgt Ob es dabei zur Entstehung irritierender Stoffwechselprodukte kommt ist möglich aber unwahrscheinlich Keinesfalls aber ist es nötig eine solche zur Erklärung der Umstimmung heranzuziehen

Eine Veränderung der Konstitution findet wahrscheinlich nicht statt [vgl die Auseinandersetzungen bei GÜNTHER (Z)] Das geht schon daraus hervor daß nach der Wiederauffütterung der alte Körperstatus mehr oder weniger rasch wieder hergestellt wird Oft allerdings bleiben die günstigen Wirkungen von Fastenkuren nicht nur bei akuten Störungen jahrelang manchmal dauernd bestehen Ich kenne Patienten die ihr Leben lang an chronischer Obstipation gelitten haben und sie dann durch eine lange Fastenkur für immer verloren haben Das gleiche sieht man auch nach Appendektomien Ich glaube aber kaum daß man bei solchen Wirkungen von Konstitutionsänderungen sprechen darf

Eine sehr wichtige Sonderfrage ist die nach der Dauer des Hungerns im Einzelfalle d h nach dem Zeitpunkte des Ausgefastetseins wie die Hungerärzte es nennen Jeder Mensch der gesunde schon vor allem aber der kranke hat ein individuell verschiedenes Optimum für den Hungereffekt und einen verschiedenen Zeitpunkt in dem es zu Schädigungen kommt Anzeichen dafür sind Wiederauftreten eines starken Hungergefühls Reinigung der Zunge mehr oder weniger starke Depressionen und Herzstörungen vor allem Tachykardien und Arythmien Während des Fastens verlängert sich oft im Elektrokardiogramm die Erregungsdauer Q—T und die T Zacken werden flacher In der 3 Woche kommt es nach Kniebeugen auch zu einer deutlichen Depression von ST (SCHENCK) Monita von Seiten des Stoffwechsels sind nach SCHENCK geringe Erholung des respiratorischen Quotienten des Atemvolumens und der Gesamt N Ausscheidung bei gleichzeitigem Absinken des Harnstoffanteils sowie Änderungen im Kohlenhydratstoffwechsel im Sinne von Insulinüberproduktion und Hypoglykämie bei Traubenzuckerbelastungen

Auch die Diastasewerte im Blut steigen dann an Alle diese feinen Veränderungen können natürlich nur durch fortlaufende mühsame Laboratoriumsversuche aufgedeckt werden

Für den Praktiker sind lediglich maßgebend die zuerst erwähnten klinischer Symptome Es ist daher sehr notwendig daß die Hungernden täglich vom Arzt kontrolliert werden damit die Hungerkur zur richtigen Zeit abgebrochen werden kann In gut geleiteten Sanatorien ist das auch der Fall

Wir sprechen auch im folgenden ausdrücklich von Fastenkuren nicht etwa von dosierter partieller oder allgemeiner Unterernährung die immer wieder in den gleichen Topf geworfen werden obwohl sie stoffwechselmäßig zum Teil sich sehr verschieden auswirken können Es wird davon später noch die Rede sein

Die *Indikationen* zu Fastenkuren werden sehr verschieden gestellt Viele Fastenärzte lassen nur mehr oder weniger strenge Kontraindikationen gelten

Im übrigen wird von ihnen fast jeder Kranke, der wegen irgendwelchen Beschwerden kommt oder ein Hungerfanatiker ist, ziemlich wahllos einem 2- bis 3wöchigen Hungern unterworfen, das ist natürlich unwissenschaftlich und zum Teil auch unärztlich.

Da eine Fastenkur immerhin ein erheblich somatischer und psychischer Eingriff ist, so müssen die Indikationen möglichst streng herausgearbeitet werden.

Welches sind nun die Krankheiten, bei welchen sie wirklich etwas leisten? Vorausgeschickt sei, daß es keine Krankheit gibt, bei der eine Hungerkur irgendeiner anderen Therapie überlegen ist. Im Gegenteil, der gewünschte gleiche Effekt kann in der Regel diätetisch auf eine schonendere, wenn auch vielleicht meist langsamere Weise erreicht werden.

Als Hauptindikationsgebiet gelten die Stoffwechselkrankheiten, vor allem die Fettsucht. So radikal und erzieherisch sie gerade hier wirken können, so sehr muß auch gerade hier die Individualität des einzelnen Kranken und die Form der Krankheit berücksichtigt werden.

Viele Fettsüchtige können sie nicht vertragen, da schon sehr rasch Kopfschmerzen, Herzbeschwerden und abnorme Müdigkeit auftreten, welche die an und für sich schon geringe Energie solcher Kranken bald erlahmen läßt, so daß sie die Kur vorzeitig abbrechen. Bei der endokrinen, speziell der thyreogenen Fettsucht hat F. Curschmann mit Recht darauf hingewiesen, daß hier durch Hungern die an und für sich schon bestehende Unterfunktion der Schilddrüse noch weiter verstärkt werden kann. Auch von anderer Seite, z. B. Scorzewski, sind Mißerfolge mitgeteilt. Selbst Buchinger (Z) schließt sie von der Behandlung aus. Bei Lipomatose sind Fastenkuren zwecklos, wie schon Virchow wußte und wie bei der Natur der Erkrankung selbstverständlich ist.

Beim Diabetes kommen länger dauernde Hungerkuren nicht in Betracht, Wertvolles auch einzelne Hungertage oft leisten (vgl. das entsprechende Kapitel). Dagegen ist die Gicht, vor allem in Kombination mit Fettsucht, sehr geeignet für längere Fastenkuren, wie schon ältere Kliniker wie z. B. F. Hoffmann, Hufeland u. a. wußten. Die Entlastung des Nucleinstoffwechsels wirkt sich hier manchmal ausgezeichnet aus, vor allem bei der akuten Form.

Auch bei Arthritiden anderer Genese und beim muskulären Rheumatismus sah ich manchmal sehr gute Erfolge, ohne sie mir erklären zu können, es sei denn, daß man auf die vage Umstimmung abstellt. Ob die Erhöhung des Xanthoproteingehaltes im Blute bei manchen Arthritikern, die Oefelein (Lit. bei L. Grote) nachwies, und ihr Verschwinden durch Fastenkuren dabei von Bedeutung ist, wie Grote meint, ist mir sehr zweifelhaft, da sie schon beim chronischen Gelenkrheumatismus nicht gesetzmäßig vorkommt und bei vielen anderen Formen von gut reagierendem Rheumatismus ganz fehlt. Buchinger (Z) und Eisenberg geben an, daß der chronische Gelenkrheumatismus und die chronisch deformierende Arthrose am günstigsten beeinflußt werden, vorausgesetzt, daß das Hungern genügend lange ausgedehnt wird. Bei schwersten Versteifungen hilft natürlich auch diese Therapie nichts, es sei denn durch Entlastung der Gelenke von zu hohen Körperbelastungen.

Ein weiteres Indikationsgebiet sind Steinkrankheiten inklusive Phosphaturie und Oxalurie. In der Fastenliteratur ist verschiedentlich über Abgang großer Gallen- und Nierensteine berichtet worden. Durch die Entlastung des Mineralhaushaltes wird wahrscheinlich auch die Ablagerung und Bildung neuer Steine jedenfalls während der Hungerperiode gehemmt. Auch Brugsch (Z) hat sie empfohlen. Die Diathese als solche wird natürlich, wie Genther mit Recht bemerkt, durch Fasten nicht beseitigt.

Worin sie im einzelnen besteht und sich äußert, ist schwer zu sagen, weil es uns noch an Methoden fehlt, tiefer in ihr Wesen einzudringen. Die Dinge liegen hier ähnlich wie bei der Proteinkörpertherapie, die auch RICHTER zum Vergleich heranzieht, und vor allem bei der Behandlung mit künstlich erzeugtem Fieber. Im letzteren Falle ist es vor allem der Reiz auf die großen vegetativen Zentren im Zwischenhirn, aber wahrscheinlich auch direkt oder indirekt auf alle Körpergewebe. Beim Hunger sind es wohl mehr die letzteren, die direkt betroffen sind. So merkwürdig es für einen Minusfaktor klingen mag, Hunger bedeutet einen Reiz für die gesamten Körperzellen, denn sie müssen auf die weitgehende Reduktion des ihnen zur Verfügung stehenden Nährmaterials irgendwie reagieren, meist durch eine Art Anpassung an die veränderten Verhältnisse, vereinzelt auch ohne diese Folge. Im Hunger gehen auch dauernd vermehrt Zellen zugrunde, und zwar in dem Maße, wie der Gewichtsverlust der einzelnen Organe (vgl. die Tab. 36, S. 180) erfolgt. Ob es dabei zur Entstehung irritierender Stoffwechselprodukte kommt, ist möglich, aber unwahrscheinlich. Keinesfalls aber ist es nötig, eine solche zur Erklärung der Umstimmung heranzuziehen.

Eine Veränderung der Konstitution findet wahrscheinlich nicht statt [vgl. die Auseinandersetzungen bei GÜNTHER (7)]. Das geht schon daraus hervor, daß nach der Wiederauffütterung der alte Körperstatus mehr oder weniger rasch wieder hergestellt wird. Oft allerdings bleiben die günstigen Wirkungen von Fastenkuren nicht nur bei [illegible] Störungen jahrelang, manchmal dauernd bestehen. Ich kenne Patienten, die [illegible] Leben lang an chronischer Obstipation gelitten haben und sie [illegible] lange Fastenkur für immer verloren haben. Das gleiche sieht man [illegible] Ich glaube aber kaum, daß man bei solchen Wirkungen von Konstitutionsänderungen sprechen darf.

Eine [illegible] wichtige Sonderfrage ist die nach der Dauer des Hungerns im Einzelfalle, d. h. nach dem Zeitpunkte des „Ausgefastetseins", wie die Hungerärzte es nennen. Jeder Mensch, der gesunde schon, vor allem aber der kranke, hat ein individuell verschiedenes Optimum für den Hungereffekt und einen verschiedenen Zeitpunkt, in dem es zu Schädigungen kommt. Anzeichen dafür sind Wiederauftreten eines starken Hungergefühls, Reinigung der Zunge, mehr oder weniger starke Depressionen und Herzstörungen, vor allem Tachykardien und Arythmien. Während des Fastens verlängert sich oft im Elektrokardiogramm die Erregungsdauer Q—T und die T-Zacken werden flacher. In der 3. Woche kommt es nach Kniebeugen auch zu einer deutlichen Depression von ST (SCHENCK). Monita von Seiten des Stoffwechsels sind nach SCHENCK geringe Erhöhung des respiratorischen Quotienten, des Atemvolumens und der Gesamt-N-Ausscheidung bei gleichzeitigem Absinken des Harnstoffanteils sowie Änderungen im Kohlenhydratstoffwechsel im Sinne von Insulinüberproduktion und Hypoglykämie bei Traubenzuckerbelastungen.

Auch die Diastasewerte im Blut steigen dann an. Alle diese feinen Veränderungen können natürlich nur durch fortlaufende mühsame Laboratoriumsversuche aufgedeckt werden.

Für den Praktiker sind lediglich maßgebend die zuerst erwähnten klinischen Symptome. Es ist daher sehr notwendig, daß die Hungernden täglich vom Arzt kontrolliert werden, damit die Hungerkur zur richtigen Zeit abgebrochen werden kann. In gut geleiteten Sanatorien ist das auch der Fall.

Wir sprechen auch im folgenden ausdrücklich von Fastenkuren, nicht etwa von dosierter partieller oder allgemeiner Unterernährung, die immer wieder in den gleichen Topf geworfen werden, obwohl sie stoffwechselmäßig zum Teil sich sehr verschieden auswirken können. Es wird davon später noch die Rede sein.

Die *Indikationen* zu Fastenkuren werden sehr verschieden gestellt. Viele Fastenärzte lassen nur mehr oder weniger strenge Kontraindikationen gelten.

Im übrigen wird von ihnen fast jeder Kranke, der wegen irgendwelchen Beschwerden kommt, oder ein Hungerfanatiker ist, ziemlich wahllos einem 2- bis 3wöchigen Hungern unterworfen; das ist natürlich unwissenschaftlich und zum Teil auch unärztlich.

Da eine Fastenkur immerhin ein erheblich somatischer und psychischer Eingriff ist, so müssen die Indikationen möglichst streng herausgearbeitet werden. Welches sind nun die Krankheiten, bei welchen sie wirklich etwas leisten? Vorausgeschickt sei, daß es keine Krankheit gibt, bei der eine Hungerkur irgendeiner anderen Therapie überlegen ist. Im Gegenteil, der gewünschte gleiche Effekt kann in der Regel diätetisch auf eine schonendere, wenn auch vielleicht meist langsamere Weise erreicht werden.

Als Hauptindikationsgebiet gelten die Stoffwechselkrankheiten, vor allem die Fettsucht. So radikal und erzieherisch sie gerade hier wirken können, so sehr muß auch gerade hier die Individualität des einzelnen Kranken und die Form der Krankheit berücksichtigt werden.

Viele Fettsüchtige können sie nicht vertragen, da schon sehr rasch Kopfschmerzen, Herzbeschwerden und abnorme Mattigkeit auftreten, welche die an und für sich schon geringe Energie solcher Kranken bald erlahmen läßt, so daß sie die Kur vorzeitig abbrechen. Bei der endokrinen, speziell der thyreogenen Fettsucht hat H. Curschmann mit Recht darauf hingewiesen, daß hier durch Hungern die an und für sich schon bestehende Unterfunktion der Schilddrüse noch weiter verstärkt werden kann. Auch von anderer Seite, z. B. Scorzewski, sind Mißerfolge mitgeteilt. Selbst Buchinger (Z) schließt sie von der Behandlung aus. Bei Lipomatose sind Fastenkuren zwecklos, wie schon Virchow wußte und wie bei der Natur der Erkrankung selbstverständlich ist.

Beim Diabetes kommen länger dauernde Hungerkuren nicht in Betracht, so Wertvolles auch einzelne Hungertage oft leisten (vgl. das entsprechende Kapitel).

Dagegen ist die Gicht, vor allem in Kombination mit Fettsucht, sehr geeignet für längere Fastenkuren, wie schon ältere Kliniker, wie z. B. F. Hoffmann, Hufeland u. a. wußten. Die Entlastung des Nucleinstoffwechsels wirkt sich hier manchmal ausgezeichnet aus, vor allem bei der akuten Form.

Auch bei Arthritiden anderer Genese und beim muskulären Rheumatismus sah ich manchmal sehr gute Erfolge, ohne sie mir erklären zu können, es sei denn, daß man auf die vage Umstimmung abstellt. Ob die Erhöhung des Xanthoproteingehaltes im Blute bei manchen Arthritikern, die Oeller (Lit. bei L. Roth) nachwies, und ihr Verschwinden durch Fastenkuren dabei von Bedeutung ist, wie Roth meint, ist mir sehr zweifelhaft, da sie schon beim chronischen Gelenkrheumatismus nicht gesetzmäßig vorkommt und bei vielen anderen Formen von gut reagierendem Rheumatismus ganz fehlt. Buchinger (Z) und Eisenberg geben an, daß der chronische Gelenkrheumatismus und die chronisch deformierende Arthrose am günstigsten beeinflußt werden, vorausgesetzt, daß das Hungern genügend lange ausgedehnt wird. Bei schwersten Versteifungen hilft natürlich auch diese Therapie nichts, es sei denn durch Entlastung der Gelenke von zu hohen Körperbelastungen.

Ein weiteres Indikationsgebiet sind Steinkrankheiten inklusive Phosphaturie und Oxalurie. In der Fastenliteratur ist verschiedentlich über Abgang großer Gallen- und Nierensteine berichtet worden. Durch die Entlastung des Mineralhaushaltes wird wahrscheinlich auch die Ablagerung und Bildung neuer Steine jedenfalls während der Hungerperiode gehemmt. Auch Brugsch (Z) hat sie empfohlen. Die Diathese als solche wird natürlich, wie Günther mit Recht bemerkt, durch Fasten nicht beseitigt.

Worin sie im einzelnen besteht und sich äußert ist schwer zu sagen weil es uns noch an Methoden fehlt tiefer in ihr Wesen einzudringen Die Dinge liegen hier ähnlich wie bei der Proteinkörpertherapie die auch RICHTER zum Vergleich *heranzieht und vor allem bei der Behandlung mit künstlich erzeugtem Fieber* Im letzteren Falle ist es vor allem der Reiz auf die großen vegetativen Zentren im Zwischenhirn aber wahrscheinlich auch direkt oder indirekt auf alle Körpergewebe Beim Hunger sind es wohl mehr die letzteren die direkt betroffen sind So merkwürdig es für einen Minusfaktor klingen mag Hunger bedeutet einen Reiz für die gesamten Körperzellen denn sie müssen auf die weitgehende Reduktion des ihnen zur Verfügung stehenden Nahrmaterials irgendwie reagieren meist durch eine Art Anpassung an die veränderten Verhältnisse vereinzelt auch ohne diese Folge Im Hunger gehen auch dauernd vermehrt Zellen zugrunde und zwar in dem Maße wie der Gewichtsverlust der einzelnen Organe (vgl die Tab 36 S 180) erfolgt Ob es dabei zur Entstehung irritierender Stoffwechselprodukte kommt ist möglich aber unwahrscheinlich Keinesfalls aber ist es nötig eine solche zur Erklärung der Umstimmung heranzuziehen

Eine Veränderung der Konstitution findet wahrscheinlich nicht statt [vgl die Auseinandersetzungen bei GÜNTHER (Z)] Das geht schon daraus hervor daß nach der Wiederauffütterung der alte Körperstatus mehr oder weniger rasch wieder hergestellt wird Oft allerdings bleiben die günstigen Wirkungen von Fastenkuren nicht nur bei akuten Störungen jahrelang manchmal dauernd bestehen Ich kenne Patienten die ihr Leben lang an chronischer Obstipation gelitten haben und sie dann durch eine lange Fastenkur für immer verloren haben Das gleiche sieht man auch nach Appendektomien Ich glaube aber kaum daß man bei solchen Wirkungen von Konstitutionsänderungen sprechen darf

Eine sehr wichtige Sonderfrage ist die nach der Dauer des Hungerns im Einzelfalle d h nach dem Zeitpunkte des Ausgefastetseins wie die Hungerärzte es nennen Jeder Mensch der gesunde schon vor allem aber der kranke hat ein individuell verschiedenes Optimum für den Hungereffekt und einen verschiedenen Zeitpunkt in dem es zu Schädigungen kommt Anzeichen dafür sind Wiederauftreten eines starken Hungergefühls Reinigung der Zunge mehr oder weniger starke Depressionen und Herzstörungen vor allem Tachykardien und Arythmien Während des Fastens verlängert sich oft im Elektrokardiogramm die Erregungsdauer Q—T und die T Zacken werden flacher In der 3 Woche kommt es nach Kniebeugen auch zu einer deutlichen Depression von ST (SCHENCK) Monita von Seiten des Stoffwechsels sind nach SCHENCK geringe Erhöhung des respiratorischen Quotienten des Atemvolumens und der Gesamt N Ausscheidung bei gleichzeitigem Absinken des Harnstoffanteils sowie Änderungen im *Kohlenhydratstoffwechsel im Sinne von* Insulinüberproduktion und Hypoglykämie bei Traubenzuckerbelastungen

Auch die Diastasewerte im Blut steigen dann an Alle diese feinen Veränderungen können natürlich nur durch fortlaufende mühsame Laboratoriumsversuche aufgedeckt werden

Für den Praktiker sind lediglich maßgebend die zuerst erwähnten klinischen Symptome Es ist daher sehr notwendig daß die Hungernden täglich vom Arzt kontrolliert werden damit die Hungerkur zur richtigen Zeit abgebrochen werden kann In gut geleiteten Sanatorien ist das auch der Fall

Wir sprechen auch im folgenden ausdrücklich von Fastenkuren nicht etwa von dosierter partieller oder allgemeiner Unterernährung die immer wieder in den gleichen Topf geworfen werden obwohl sie stoffwechselmäßig zum Teil sich sehr verschieden auswirken können Es wird davon später noch die Rede sein

Die *Indikationen* zu Fastenkuren werden sehr verschieden gestellt Viele Fastenärzte lassen nur mehr oder weniger strenge Kontraindikationen gelten

Im ubrigen wird von ihnen fast jeder Kranke der wegen irgendwelchen Beschwerden kommt oder ein Hungerfanatiker ist ziemlich wahllos einem 2 bis 3wochigen Hungern unterworfen das ist naturlich unwissenschaftlich und zum Teil auch unarztlich

Da eine Fastenkur immerhin ein erheblich somatischer und psychischer Eingriff ist so mussen die Indikationen moglichst streng herausgearbeitet werden

Welches sind nun die Krankheiten bei welchen sie wirklich etwas leisten? Vorausgeschickt sei daß es keine Krankheit gibt bei der eine Hungerkur irgendeiner anderen Therapie uberlegen ist Im Gegenteil der gewunschte gleiche Effekt kann in der Regel diatetisch auf eine schonendere wenn auch vielleicht meist langsamere Weise erreicht werden

Als Hauptindikationsgebiet gelten die Stoffwechselkrankheiten vor allem die Fettsucht So radikal und erzieherisch sie gerade hier wirken konnen so sehr muß auch gerade hier die Individualitat des einzelnen Kranken und die Form der Krankheit berucksichtigt werden

Viele Fettsuchtige konnen sie nicht vertragen da schon sehr rasch Kopfschmerzen Herzbeschwerden und abnorme Flauheit auftreten welche die an und fur sich schon geringe Energie solcher Kranken bald erlahmen laßt so daß sie die Kur vorzeitig abbrechen Bei der endokrinen speziell der thyreogenen Fettsucht hat H CURSCHMANN mit Recht darauf hingewiesen daß hier durch Hungern die an und fur sich schon bestehende Unterfunktion der Schilddruse noch weiter verstarkt werden kann Auch von anderer Seite z B SCORZEWSKI sind Mißerfolge mitgeteilt Selbst BUCHINGER (Z) schließt sie von der Behandlung aus Bei Lipomatose sind Fastenkuren zwecklos wie schon VIRCHOW wußte und wie bei der Natur der Erkrankung selbstverstandlich ist

Beim Diabetes kommen langer dauernde Hungerkuren nicht in Betracht so Wertvolles auch einzelne Hungertage oft leisten (vgl das entsprechende Kapitel)

Dagegen ist die Gicht vor allem in Kombination mit Fettsucht sehr geeignet fur langere Fastenkuren wie schon altere Kliniker wie z B F HOFFMANN HUFELAND u a wußten Die Entlastung des Nucleinstoffwechsels wirkt sich hier manchmal ausgezeichnet aus vor allem bei der akuten Form

Auch bei Arthritiden anderer Genese und beim muskularen Rheumatismus sah ich manchmal sehr gute Erfolge ohne sie mir erklaren zu konnen es sei denn daß man auf die vage Umstimmung abstellt Ob die Erhohung des Xanthoproteingehaltes im Blute bei manchen Arthritikern die OEFELEIN (Lit bei L GROTE) nachwies und ihr Verschwinden durch Fastenkuren dabei von Bedeutung ist wie GROTE meint ist mir sehr zweifelhaft da sie schon beim chronischen Gelenkrheumatismus nicht gesetzmaßig vorkommt und bei vielen anderen Formen von gut reagierendem Rheumatismus ganz fehlt BUCHINGER (Z) und EISENBERG geben an daß der chronische Gelenkrheumatismus und die chronisch deformierende Arthrosen am gunstigsten beeinflußt werden vorausgesetzt daß das Hungern genugend lange ausgedehnt wird Bei schwersten Versteifungen hilft naturlich auch diese Therapie nichts es sei denn durch Entlastung der Gelenke von zu hohen Korperbelastungen

Ein weiteres Indikationsgebiet sind Steinkrankheiten inklusive Phosphaturie und Oxalurie In der Fastenliteratur ist verschiedentlich uber Abgang großer Gallen und Nierensteine berichtet worden Durch die Entlastung des Mineralhaushaltes wird wahrscheinlich auch die Ablagerung und Bildung neuer Steine jedenfalls wahrend der Hungerperiode gehemmt Auch BRUGSCH (Z) hat sie empfohlen Die Diathese als solche wird naturlich wie GUNTHER mit Recht bemerkt durch Fasten nicht beseitigt

Worin sie im einzelnen besteht und sich äußert ist schwer zu sagen weil es uns noch an Methoden fehlt tiefer in ihr Wesen einzudringen Die Dinge liegen hier ähnlich wie bei der Proteinkörpertherapie die auch RICHTER zum Vergleich heranzieht und vor allem bei der Behandlung mit künstlich erzeugtem Fieber Im letzteren Falle ist es vor allem der Reiz auf die großen vegetativen Zentren im Zwischenhirn aber wahrscheinlich auch direkt oder indirekt auf alle Körpergewebe Beim Hunger sind es wohl mehr die letzteren die direkt betroffen sind So merkwürdig es für einen Minusfaktor klingen mag Hunger bedeutet einen Reiz für die gesamten Körperzellen denn sie müssen auf die weitgehende Reduktion des ihnen zur Verfügung stehenden Nährmaterials irgendwie reagieren meist durch eine Art Anpassung an die veränderten Verhältnisse vereinzelt auch ohne diese Folge Im Hunger gehen auch dauernd vermehrt Zellen zugrunde und zwar in dem Maße wie der Gewichtsverlust der einzelnen Organe (vgl die Tab 36 S 180) erfolgt Ob es dabei zur Entstehung irritierender Stoffwechselprodukte kommt ist möglich aber unwahrscheinlich Keinesfalls aber ist es nötig eine solche zur Erklärung der Umstimmung heranzuziehen

Eine Veränderung der Konstitution findet wahrscheinlich nicht statt [vgl die Auseinandersetzungen bei GÜNTHER (Z)] Das geht schon daraus hervor daß nach der Wiederauffütterung der alte Körperstatus mehr oder weniger rasch wieder hergestellt wird Oft allerdings bleiben die günstigen Wirkungen von Fastenkuren nicht nur bei akuten Störungen jahrelang manchmal dauernd bestehen Ich kenne Patienten die ihr Leben lang an chronischer Obstipation gelitten haben und sie dann durch eine lange Fastenkur für immer verloren haben Das gleiche sieht man auch nach Appendektomien Ich glaube aber kaum daß man bei solchen Wirkungen von *Konstitutionsänderungen sprechen darf*

Eine sehr wichtige Sonderfrage ist die nach der Dauer des Hungerns im Einzelfalle d h nach dem Zeitpunkte des „Ausgefastetseins" wie die Hungerärzte es nennen Jeder Mensch der gesunde schon vor allem aber der kranke hat ein individuell verschiedenes Optimum für den Hungereffekt und einen verschiedenen Zeitpunkt in dem es zu Schädigungen kommt Anzeichen dafür sind Wiederauftreten eines starken Hungergefühls Reinigung der Zunge mehr oder weniger starke Depressionen und Herzstörungen vor allem Tachykardien und Arythmien Während des Fastens verlängert sich oft im Elektrokardiogramm die Erregungsdauer Q—T und die T-Zacken werden flacher In der 3 Woche kommt es nach Kniebeugen auch zu einer deutlichen Depression von ST (SCHENCK) Monita von Seiten des Stoffwechsels sind nach SCHENCK geringe Erhöhung des respiratorischen Quotienten des Atemvolumens und der Gesamt-N-Ausscheidung bei gleichzeitigem Absinken des Harnstoffanteils sowie Änderungen im *Kohlenhydratstoffwechsel im Sinne von Insulinüberproduktion* und Hypoglykämie bei Traubenzuckerbelastungen

Auch die Diastasewerte im Blut steigen dann an Alle diese feinen Veränderungen können natürlich nur durch fortlaufende mühsame Laboratoriumsversuche aufgedeckt werden

Für den Praktiker sind lediglich maßgebend die zuerst erwähnten klinischen Symptome Es ist daher sehr notwendig daß die Hungernden täglich vom Arzt kontrolliert werden damit die Hungerkur zur richtigen Zeit abgebrochen werden kann In gut geleiteten Sanatorien ist das auch der Fall

Wir sprechen auch im folgenden ausdrücklich von Fastenkuren nicht etwa von dosierter partieller oder allgemeiner Unterernährung die immer wieder in den gleichen Topf geworfen werden obwohl sie stoffwechselmäßig zum Teil sich sehr verschieden auswirken können Es wird davon später noch die Rede sein

Die *Indikationen* zu Fastenkuren werden sehr verschieden gestellt Viele Fastenärzte lassen nur mehr oder weniger strenge Kontraindikationen gelten

Im übrigen wird von ihnen fast jeder Kranke der wegen irgendwelchen Beschwerden kommt oder ein Hungerfanatiker ist ziemlich wahllos einem 2 bis 3wöchigen Hungern unterworfen das ist natürlich unwissenschaftlich und zum Teil auch unärztlich

Da eine Fastenkur immerhin ein erheblich somatischer und psychischer Eingriff ist so müssen die Indikationen möglichst streng herausgearbeitet werden

Welches sind nun die Krankheiten bei welchen sie wirklich etwas leisten? Vor ausgeschickt sei daß es keine Krankheit gibt bei der eine Hungerkur irgendeiner anderen Therapie überlegen ist Im Gegenteil der gewünschte gleiche Effekt kann in der Regel diätetisch auf eine schonendere wenn auch vielleicht meist langsamere Weise erreicht werden

Als Hauptindikationsgebiet gelten die Stoffwechselkrankheiten vor allem die Fettsucht So radikal und erzieherisch sie gerade hier wirken können so sehr muß auch gerade hier die Individualität des einzelnen Kranken und die Form der Krankheit berücksichtigt werden

Viele Fettsüchtige können sie nicht vertragen da schon sehr rasch Kopfschmerzen Herzbeschwerden und abnorme Flauheit auftreten welche die an und für sich schon geringe Energie solcher Kranken bald erlahmen läßt so daß sie die Kur vorzeitig abbrechen Bei der endokrinen speziell der thyreogenen Fettsucht hat H Curschmann mit Recht darauf hingewiesen daß hier durch Hungern die an und für sich schon bestehende Unterfunktion der Schilddrüse noch weiter verstärkt werden kann Auch von anderer Seite z B Scorzewski sind Mißerfolge mitgeteilt Selbst Buchinger (Z) schließt sie von der Behandlung aus Bei Lipomatose sind Fastenkuren zwecklos wie schon Virchow wußte und wie bei der Natur der Erkrankung selbstverständlich ist

Beim Diabetes kommen länger dauernde Hungerkuren nicht in Betracht so Wertvolles auch einzelne Hungertage oft leisten (vgl das entsprechende Kapitel)

Dagegen ist die Gicht vor allem in Kombination mit Fettsucht sehr geeignet für längere Fastenkuren wie schon ältere Kliniker wie z B F Hoffmann Hufeland u a wußten Die Entlastung des Nucleinstoffwechsels wirkt sich hier manchmal ausgezeichnet aus vor allem bei der akuten Form

Auch bei Arthritiden anderer Genese und beim muskulären Rheumatismus sah ich manchmal sehr gute Erfolge ohne sie mir erklären zu können es sei denn daß man auf die vage Umstimmung abstellt Ob die Erhöhung des Xanthoproteingehaltes im Blute bei manchen Arthritikern die Oefflein (Lit bei L Grote) nachwies und ihr Verschwinden durch Fastenkuren dabei von Bedeutung ist wie Grote meint ist mir sehr zweifelhaft da sie schon beim chronischen Gelenkrheumatismus nicht gesetzmäßig vorkommt und bei vielen anderen Formen von gut reagierendem Rheumatismus ganz fehlt Buchinger (Z) und Eisenberg geben an daß der chronische Gelenkrheumatismus und die chronisch deformierende Arthrose am günstigsten beeinflußt werden vorausgesetzt daß das Hungern genügend lange ausgedehnt wird Bei schwersten Versteifungen hilft natürlich auch diese Therapie nichts es sei denn durch Entlastung der Gelenke von zu hohen Körperbelastungen

Ein weiteres Indikationsgebiet sind Steinkrankheiten inklusive Phosphaturie und Oxalurie In der Fastenliteratur ist verschiedentlich über Abgang großer Gallen und Nierensteine berichtet worden Durch die Entlastung des Mineralhaushaltes wird wahrscheinlich auch die Ablagerung und Bildung neuer Steine jedenfalls während der Hungerperiode gehemmt Auch Brugsch (Z) hat sie empfohlen Die Diathese als solche wird natürlich wie Günther mit Recht bemerkt durch Fasten nicht beseitigt

Vor der Anwendung von Hungerkuren bei akuten und chronischen Infektionskrankheiten mochte ich dringend warnen obwohl sie schon in der Antike und bis ins 19 Jahrhundert hinein zur Verwendung kamen Die Frage ob es richtig ist daß man akut Fiebernde ihrer Appetitlosigkeit uberlassen soll wird spater noch erortert

Daß DEWEY (zit bei BUCHINGER) SAUERBRUCH u a in einzelnen Fallen Erfolge sahen mag sein aber meist war der Hunger nicht die einzige Therapie Daß eine Steigerung der Abwehrkrafte durch den Hunger meines Erachtens weder wahrscheinlich gemacht noch erst recht bewiesen ist wurde schon erwahnt Heute in der Ara von Salvarsan Sulfonamiden und Penicillin bei Geschlechtskrankheiten besonders Lues wo sie fruher eine große Rolle spielten Fastenkuren zu verordnen scheint mir ein bedauerlicher Anachronismus zu sein der auch wohl heute beseitigt ist

Ein sehr gunstiges Anwendungsgebiet dagegen sind die Krankheiten des Gefaßsystems vor allem wenn sie zu Dekompensationen gefuhrt haben

Viele Herzkranke vertragen nicht ein Normalgewicht Hungern entlastet das Gefaßsystem teils mechanisch teils durch Verodung der unzahligen kleinen Gefaße des Fettgewebes und vermindert die Blutmenge Bei Hypertonikern wird auch der Blutdruck manchmal gesenkt (WACHOLDER u a) Ausgezeichnet wenn auch nicht nachhaltig reagieren oft die Migrane und andere spastische Gefaßzustande

Allgemein bekannt und angewandt ist der Hunger bei Nephritiden vor allem der akuten hamorrhagischen Glomerulonephritis C VON NOORDEN hat ihn zuerst empfohlen Vor allem VOLHARD hat ihn dann bald hinterher zur großen heute allgemein anerkannten Therapie erhoben Nach VOLHARD soll der Spasmus der Glomeruli der nach ihm in der Genese der Symptome eine große Rolle spielt durch Hungern vermindert werden Schwere chronische Nephritiden Niereninsuffizienten und stille Uramien reagieren allerdings weniger gut Hier kann sogar wie SCHENCK (Z) mit Recht betont der todliche Verfall beschleunigt werden

Bei Magendarmerkrankungen zumal ulcerativer Natur kommt man wenn uberhaupt notig in der Regel mit 1—3 Fasttagen aus

Das gleiche gilt auch fur Leberkrankheiten Hier kann sogar eine langere strenge Hungerkur Schaden bringen da sie nach den experimentellen Untersuchungen von HASHIMOTO u PICK eine vermehrte vitale Autolyse im Gefolge hat Etwas gunstiger reagieren einfache Leberschwellungen Lebercirrhosen und akute gelbe Leberatrophie bilden naturlich eine strenge Kontraindikation

Auch Nervenkranke hat man Fastenkuren unterzogen mit sehr wechselndem Erfolge Am besten scheinen noch gewisse Formen der Neurasthenie und Epilepsie zu reagieren Im letzteren Falle ist es die Acidose die gunstig wirkt (TALBOT) Die Anfalle konnen seltener werden aber von einer Heilung ist naturlich nicht die Rede Eine ketogene Kost mit viel Fett und wenig Kohlenhydraten hat den gleichen Effekt und kann viel langer durchgefuhrt werden Über gunstige Erfolge bis zur Heilung berichtet GUNTHER (Z)

Auch Geisteskranke vor allem Schizophrenien und manisch depressives Irresein sind fruher Hungerkuren unterworfen worden wie es scheint hin und wieder mit Erfolg der auf die Umstimmung zuruckgefuhrt werden konnte Die moderne Psychiatrie hat sich anscheinend mit dieser Frage nicht befaßt Fur Kuren in Fastensanatorien kommen solche Kranke naturlich nicht in Frage wie BUCHINGER (Z) ausdrucklich feststellt

Von anderen Indikationsgebieten seien Paradentose gewisse Hauterkrankungen wie Ekzeme Lichen planus und Ulcera cruris Asthma Vorbereitungen fur Operationen und Frauenleiden genannt

Schließlich gibt es überhaupt keine Krankheit bei der nicht Fastenkuren angewandt werden und Fastenärzte Erfolge gesehen haben wollen

Dieser kurze Überblick über die Indikationen zeigt daß Fastenkuren bei manchen Krankheiten und manchen Kranken wirklich gutes leisten und daß sie auch in Kliniken und Krankenhäusern mehr Eingang finden sollten als es bisher der Fall ist

Mindestens ebenso wichtig wie die Indikationen sind die *Kontraindikationen* zumal auch Todesfälle in Fastensanatorien vorkommen (vgl z B LOCHTE) Bei der Stärke des psychosomatischen Eingriffs können sie nicht streng genug gefaßt werden DEIERMANN spricht sogar von einer schweren moralischen Belastung BUCHINGER (Z) nennt als Gegenanzeigen alle zehrenden Krankheitsprozesse wie die Tuberkulose den Basedow Krebs das hohe Alter sofern dies mit Schwäche und Abmagerung verknüpft ist Ferner erwähnt er schwere organische Herzleiden und will im übrigen immer nur nach körperlichen und seelischer Gesamtsituation des einzelnen Kranken seine Entscheidung treffen Im allgemeinen sollte auch hier das französiche Sprichwort au cas de doute abstiens toi als Richtschnur dienen

GROTE (Z) und SCHENCK (Z) weisen darauf hin daß die Konstitution des Menschen oft darüber entscheidet ob die Fastenkur sich durchführen läßt und Erfolg hat Choleriker und Astheniker sind weniger geeignet wie Phlegmatiker Pykniker und athletische Typen HENN möchte auch Neurotiker und Psychopathen mit überwertigen Fastenideen von der Behandlung ausschließen

So bedarf es für den gewissenhaften Arzt sehr eingehender kritischer Erwägungen bis er sich für den großen Eingriff einer langen Fastenkur entscheidet Ihr Verlauf ist streng und sorgfältig zu überwachen und jederzeit abzubrechen sobald Zweifel an der weiteren Durchführbarkeit oder deren Zweckmäßigkeit auftauchen

Da von Zeitfasten und periodischem Fasten nach GUELPA später bei Besprechung von Fettsucht und Diabetes die Rede sein wird soll hier nur die *Durchführung* einer langdauernden einmaligen Fastkur kurz skizziert werden

Begonnen wird zweckmäßig mit 2 Obsttagen an denen Äpfel Apfelsinen Backpflaumen und Feigen oder anderes Obst in beliebiger Menge erlaubt sind Gleichzeitig wird durch Einläufe und salinische Abführmittel (40 g Glaubersalz) so gut wie möglich der Darm entleert

Vom 3 Tag an unterbleibt dann jede Nahrungsaufnahme während der Durst je nach Bedarf und Wunsch gestillt werden darf Als Flüssigkeiten kommen Tee oder Wasser in Betracht wenn eine möglichst starke Acidose beabsichtigt wird Im anderen Falle werden verdünnte kohlenhydrathaltige Obstsäfte oder kohlenhydratarme Gemüsesäfte und eventuell kleine Zuckermengen (10—15 g) gegeben

Während des Hungerns soll der Fastende sich bewegen und körperlich betätigen wie in einer Sommerfrische nur größere körperliche Anstrengungen sind zu vermeiden

Von Sondermaßnahmen sind Packungen Bäder eventuell Massage Mund und Hautpflege zu erwähnen Das tägliche Absaugen der Mandeln das sogenannte *Rodern* dürfte nur sehr wenig Zweck haben da eine tiefergehende Reinigung und Entgiftung der Tonsillen dadurch nie erreicht wird Von besonderen Arzneimitteln seien zur Bekämpfung der oft sehr quälenden Peristaltik von Magen und Darm Ponopasin Buscopan Belladenal Eupaco im Notfalle Tinct opii (ein oder mehrmals 10—15 Tr) genannt Im übrigen erfordert die jeweilige Krankheit gegebenenfalls besondere Pharmaka doch wird von diesen mit Ausnahme von homöopathischen Mitteln in Fastensanatorien aus Prinzip der sparsamste Gebrauch gemacht

Die *Wiederernahrung* das sogenannte Fastenbrechen muß sehr vorsichtig und langsam vorgenommen werden da die bisher weitgehend ruhenden Organe erst allmahlich ihre fruheren Aufgaben ubernehmen konnen BUCHINGER (Z) empfiehlt folgendes Vorgehen Am 1 Tage bei Bettruhe mittags ein Apfel der sehr gut gekaut werden muß abends 1 Teller mit Kartoffelsuppe Gemusestuckchen und Krautern ohne Salz

Die folgenden Tage Obst oder Rohkost, anschließend vegetabilische Ernahrung und erst nach 4—8 Wochen animalisches Eiweiß Andere Fastenarzte kurzen die Obst und Rohkosttage ab und gehen rascher zur vegetabilischen Kost uber anfangs in Breiform geben aber auch eher Milch und Ei

Die Speisen musen grundlichst gekaut und durchspeichelt werden Korperbewegungen sind nach den Mahlzeiten zunachst zu vermeiden Bei dieser Art der Ernahrung dauert es naturlich lange bis der Eiweißbestand des Korpers und die Krafte sich wieder heben

Schließlich sei noch die *Einwirkung langen Hungerns auf das Allgemeinbefinden und die psychische Sphare kurz* erortert LEVANZIN und SCHENCK haben daruber eingehend Tagebuch gefuhrt und BENEDICT (Z) hat bei LEVANZIN zahlreiche Sonderuntersuchungen angestellt

Es gibt zahlreiche Fastende die abgesehen von der belegten Zunge und einem ublen Geschmack und Geruch im Munde in keiner Weise gestort werden Bei vielen verschwindet auch das Hungergefuhl sehr bald Gegen Ende der langen Kur stellt sich meist eine zunehmende Mudigkeit ein

Manche Kranken klagen uber eine auffallende Gedachtnisschwache Bei LEVANZIN bestand sie nicht anscheinend auch nicht bei SCHENCK (Z) Dafur litt letzterer haufig an Herzklopfen Atemnot Arbeitsunlust und Mangel an Konzentrationsfahigkeit Das Hungergefuhl schwand bei ihm nur tageweise oft war es recht qualend und auch mit unangenehmen Sensationen im Bauch verbunden und verfolgte ihn oft bis in die Traume

Die geistige Leistungsfahigkeit geht im allgemeinen mit der korperlichen Hand in Hand Beide wechselten ebenso wie die Stimmungslage auch in Laufe eines Tages

Der Schlaf laßt bei vielen zu wunschen ubrig Andere bekommen Kopfschmerzen und Migraneanfalle die aber spater ganz ausbleiben Muskel und Gelenkschmerzen sowie leichte anginose und vasomotorische Beschwerden

Die dynamometrisch gemessene grobe Kraft der Hande nahm bei LEVANZIN nach der 2 Hungerwoche deutlich ab ebenso der Schwellenwert fur Hautberuhrungen mit dem Asthesiometer Die freie Associationsfahigkeit sank hier in den ersten Hungertagen ab die Association auf Worte schwankte sehr Ein kontinuierliches Absinken trat erst nach der 3 Woche ein Die Pascheit mit der auf einer Schreibmaschinenseite bestimmte Buchstaben durchstrichen wurden (Durchstreichungstest) nahm schon am Ende der 1 Woche sehr erheblich zu so daß gegenuber 3 min 48 sec als Maximum zuletzt nur 53 sec fur die gleiche Arbeit benotigt wurden

Am erstaunlichsten aber war bei LEVANZIN die Besserung der Sehkraft gepruft mit den SNELLENschen Tafeln Sie war zu Ende des Hungerns doppelt so gut wie zu Anfang

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen lassen sich naturlich nicht verallgemeinern

Da wo Storungen auf somatischen oder psychischen Gebiete auftraten verschwanden sie sehr bald bei der anschließenden Auffutterung Dauerschadigungen sind nie beobachtet es sei denn daß eine alte Tuberkulose wieder reaktiviert wird was vereinzelt vorkommt

Anhang Durstkuren

Anhangsweise seien noch die Durstkuren kurz skizziert Sie gehören an und für sich nicht in dies Kapitel hinein aber ihre Besprechung an dieser Stelle hat ihre historische Berechtigung da besonders im Altertum beide Formen meist zusammen abgehandelt wurden Beide Abstinenzformen finden sich auch heute noch kombiniert in der Hunger und Durstbehandlung bei akuten hämorrhagischen Nephritiden die zuerst C VON NOORDEN angab und dann VOLHARD zur anerkannten Therapie der Wahl erhob

Hinsichtlich der Historie sei auf GÜNTHER (Z) verwiesen Der Durst ist ein weit schwererer Eingriff in den Organismus als der Hunger Totaler Wasserentzug kann höchstens 8—10 Tage vertragen werden Bei Dursttieren tritt der Tod ein wenn der Wassergehalt des Körpers eine Abnahme von 20—30% erfährt Gleich zeitige Nahrungszufuhr wird wegen ihres Wassergehalts und der Entstehung von Oxydationswasser weit länger vertragen Bei Trockenkostkuren ist der Sauerstoff verbrauch nicht gesteigert eher etwas herabgesetzt (SALOMON)

Ob der Eiweißumsatz erhöht ist wie TH JÜRGENSEN und DENNIG es behaup teten ist wohl noch nicht entschieden (NONNENBRUCH) Die Frage ist wegen der sehr stark herabgesetzten Diurese in der Durstperiode sehr schwer zu beurteilen Eine Steigerung des Fettabbaues ist wohl sicher nicht vorhanden (SALOMON) Bei einer NaCl reichen Trockenkost tritt zur Eliminierung des Salzes ein überschießen der Wasserverlust durch die Nieren ein (NONNENBRUCH) Das Kochsalz wird zum Diureticum und beschleunigt Entwässerung und Dursttod Auf der anderen Seite kann Kochsalzarmut auch den Wasserhaushalt entlasten da oft besond rs in pathologischen Fällen die NaCl Bilanz negativ wird und das ausgeschiedene Koch salz einen Teil des Bindungswassers das manchmal 100 cm^3 pro 1 g NaCl beträgt mit in den Harn fortreißt Die Wirkungen können also sehr verschieden und ent gegengesetzt sein hauptsächlich wohl in Abhängigkeit von dem jeweiligen Wasser und Kochsalzgehalt des Körpers und lassen sich daher nicht auf einen Nenner bringen

Das Dursten kann sowohl bei Tieren wie bei Menschen zu erheblichen Tempera turanstiegen führen Bei Hunden wurden terminale Steigerungen bis zu 7 beob achtet TH JÜRGENSEN sah bei therapeutischen Durstkuren beim Menschen Werte bis zu 39 6 so daß man geradezu von Durstfieber gesprochen hat Wodurch es zu dieser Erregung der zentralen wärmeregulierenden Apparate kommt ist noch unklar Vielleicht hängt es mit dem Kochsalz zusammen obwohl das Kochsalz fieber sicher etwas anderes ist

Der Einfluß des Durstzustandes auf Blut und Gewebe ist relativ geringfügig Isotonie und Isocytie des Blutes werden auch durch Wassereinstrom aus den Organen lange Zeit aufrechterhalten so daß es selbst im Experiment nicht immer zu einer Bluteindickung kommt (MORAWITZ u NONNENBRUCH) Der Reststick stoff kann erhöht sein braucht es aber nicht

Der Blutzucker zeigt ein wechselndes Verhalten im Gegensatz zu der im Hunger stets vorhandenen Hypoglykämie Die Gesamtblutmenge ist meist erheblich herabgesetzt in einem Falle von SIEBECK nach nur 4tägigem Dursten bis auf 50%

Daß Harn und Speichelmenge sinken und die Konzentration der festen Bestand teile steigt im Harne bis über 1040 ist selbstverständlich

Dursttiere zeigen zunehmende Mattigkeit Abnahme der Freßlust anfangs Unruhe später Apathie und Bewegungslosigkeit bisweilen mit Paresen

Das absolute Dursten beim Menschen ist äußerst qualvoll so daß es keine Durstkunstler gibt Dursttodesfälle beim Menschen bei sehr langen (60—120 Std) abgeschlossenen Transporten in großer Hitze hat PICHET beschrieben Es kam zu

Koma schwerer Hyperthermie Anurie hochgradiger Exsiccose Todesursache war cerebrales Ödem mit venoser Stauung

Das Verlangen nach Flussigkeit kann so elementar sich auswirken daß gewaltsam am Trinken Verhinderte (Einschließen im Zimmer ohne Flussigkeit) schon ihren Urin getrunken haben zur Dachrinne geklettert sind oder sogar Selbstmord begingen

Bei jungen Tieren und Sauglingen gibt es aus verschiedensten Grunden das gefahrliche Krankheitsbild der Exsiccose das sich im wesentlichen in der eben geschilderten Weise außert Dazu kommen noch Verminderung des Turgors von Haut Bulbi und Fontanellen sowie Tachykardien mit kleinem Herzen und niedrigem Puls Fieber ist fast regelmaßig vorhanden (Zusammenfassendes bei SCHIFF)

Die Sektionen verdursteter Tiere und Menschen zeigen weniger starke Veranderungen als solche von verhungerten Erwahnt seien venose Stauungen Hyperamien und Hamorrhagien an inneren Organen und Gehirn Mikroskopisch *wurden manchmal degenerative Veranderungen und Atrophien an den Ganglien*zellen und Neurogliawucherungen gefunden

Der Hauptzweck der Durstkuren ist die Entlastung des Wasserhaushaltes Nur selten ist der Flussigkeitsentzug ein totaler Beschrankung auf ein Viertel gilt schon als strenge Trockenkost Eine Wasserzufuhr von $1^1/_2$ l bei 2000 Cal wird von GÜNTHER (Z) schon als eine milde Durstkur angesehen Will man das gelten lassen so machen unzahlige Menschen ohne es zu wissen Durstkuren durch Meines Erachtens darf von einer Durstkur erst gesprochen werden wenn die zusatzliche Flussigkeitszufuhr hochstens $^1/_2$ l am Tage betragt da die Strenge der Kur nicht nur von der Wasseraufnahme sondern auch von der Nahrungszufuhr abhangt so ist der Quotient $\frac{\text{Calorienmenge}}{\text{Wassermenge}}$ wichtig Er betragt bei Durstkuren 0 3—0 7 GÜNTHER (Z) gibt an daß bei einer Flussigkeitszufuhr von $^3/_4$ l hochstens 2000 Cal bewaltigt werden konnen Ob das richtig ist mochte ich bezweifeln

Die *Indikationsgebiete* sind im großen und ganzen die gleichen wie fur die Fastenkuren

Auch hier gilt daß es kaum eine Krankheit gibt bei der keine Durstkur versucht worden ist nur ist der Kreis der Durstadepten erheblich kleiner wie der der Hungeranhanger

Am besten eignen sich alle Krankheiten mit Ödemen und Ergussen in Korperhohlen vor allem ein großer Teil von Nieren und Herzkrankheiten Die akute hamorrhagische Nephritis bei der nach VOLHARD das Nierengewebe entspannt wird wurde schon erwahnt aber auch andere Formen von Nierenerkrankung reagieren auf einige Dursttage manchmal recht gut Der qualende Durst kann durch Cesol oder Neucesol ein Pyridinderivat manchmal mit Erfolg bekampft werden Groß ist allerdings nach meinen Erfahrungen die Wirkung nicht

Auch Ascites und Polyserositis werden manchmal gunstig beeinflußt ebenso Gelenkergusse und chronische Arthritiden und Arthrosen bei denen SCHROTH die nach ihm benannte Kur hauptsachlich anwandte Hungerkuren scheinen hier aber im allgemeinen besser zu wirken

Trockenkost leistet auch bei Gastrectasien Gastroptosen und Erbrechen jeder Genese manchmal Gutes doch braucht es sich dabei nicht um ausgesprochene Durstkuren zu handeln

Über sehr gunstige Erfahrungen mit Durstkuren bei Bronchieectasien ja selbst Lungengangran haben SINGER u a berichtet Dursttage sind auch zur Abschwellung der Schleimhaute im akuten Stadium des Schnupfens empfohlen auch VOLHARD riet dazu

Be Kre slaufleiden jeder Art beso ders auch be m Hochdruck ist eine starke Ein chrankung der Fluss gke tszufuhr oft el r nutzl cl doch brau hen es selten ausgesprochene Durstkure zu se n KORNET ÖRTEL und SCH ENINGER s nd ihre Vorl ampfer gewesen

Unter den Stoff echselkrankhe te i e gnet s ch manchmal d e Fetts cht fur Durstkuren doch soll darauf erst spater e ngegangen verde i

D e Trockenkost stellt an die N eren erhebl cl e Anforderungen so daß d eser Frage jedesmal besonders Rech nung getragen werde muß Auch wird be kon st tut onell Belasteten d e Ste nb ldung begu st gt Ob das auch fur d e Thrombosenbildung gilt w e GÜNTHER n e nt ist tl eoret sch in Anbetracl t der Ne gung zur Blute ndickung be Durstkuren mogl ch scl e nt m r aber b sher n cl t bew ese zu se n

Stark abgemagerte kachect sche und sehr el nde Menschen und Infekt ons kranke soll man e ner Durstkur nicht unterz ehen I n ubrigen g bt es ke ne Kon tra nd kat onen

Durstkuren konnen in *sehr versch edener Weise* lurch gefuhrt erden Ab olut im S ne voll ger Was erentz el ung stoßen s e auf unuber indl he Sch er gke te Am bekanntesten st vielle cht das Verfahren des schles schen Bauernkurpfuschers SCHROTH (1800—18 0) der z emlich ahllos alle se ne Kun len se er Kur unter arf [Nal eres daruber be TH JÜRGENSEN (1866) und C v NOORDEN u SALOMON (Z) S 86 (1920)] S e bestel t aus bel eb gen Mengen alter Semn eln d e besonders gut gekaut erden mus en Pe s Grieß oder H rsebre eventuell 1 E Als Flu s gke t etwas Zu cker und C tronensaft spater $\frac{1}{8}$—$\frac{1}{4}$ l We n

Folgendes sehr zweck maß ges Pezept fur e ne strenge Durstl r g bt CHR JÜRGENSEN (Z) n seiner ausgeze chneten allgeme nen d atet scl en Prax s

Tabel e 39 *R p f Du s ku n na h* CH JÜRGENSEN

Spe	0 g	m g g	b g	G m g g
Weißbrot gero tet	100	50	100	0
Butter	10	—	10	20
Zucker	20	—	20	40
Hon g	—	—	2	
E er	—		—	100
Apfel gedampft	100		100	00
Zwetsc en g ko ht	—	150	—	150
Spinat gedampft	—	0	—	0
Ge ranke	50	—	50	100
Gesamtgewi ht				103

Poh alori n be 4 g E we ß 31 5 g Fett 82 g Kh 1600 Cal
Was e g ha t 0 g

Andere Durchfuhrun sbest mmungen d e be GUNTHER VON NOORDEN u SALOMON (Z) e ngesehen werden kon en stammen von SINGER VON NOORDEN u SALOMON ALKAN KEITH S ITH u WHELAN

JÜRGENSEN schatzt den Ge amt asserbedarf des menschl che Organismus a f 30 g/kg und unt rscl e det 3 Hydrohypod aten

Maß ge H drol ypod at	= 20 g Wa ser pro l g	(— 33% ge Lu schr nkung)
starke	— 15 g	(— 50 % ige)
sehr starke	— 10 g	(— 66 % ge)

D e Wasserme g n bez ehen s cl dabe auf d e Gesamtflu s gke t zufuhr d h n cht nur d e *Extrafluss gke t sondern* au h das n der br gen Nahrung ent haltene Wasser n cht aber das Oxydat onswasser

Unter 10 g pro Kilo geht JÜRGENSEN nicht herab Eine völlige oder fast völlige Flüssigkeitentziehung kommt für VON NOORDEN u SALOMON nur in Betracht wenn gleichzeitig auch jede feste Nahrung verboten ist Absolute Trockenkost ist praktisch undurchführbar

Überblickt man die Ergebnisse strenger Durstkuren auch abgesehen von der akuten hämorrhagischen Nephritis der Hauptdomäne ihrer Wirksamkeit so kann kein Zweifel sein daß ihnen ein wenn auch etwas bescheidener Platz in unserer heutigen Therapie zukommt

Literatur

I Zusammenfassende Darstellungen (Z)

BENEDICT F G A study of prolonged fasting Carnegie Institution of Washington Publ Nr 203 (1915) — BRUGSCH TH Der Stoffwechsel bei Hunger und Unterernährung OPPENHEIMERS Hdb Bioch 2 Aufl ~ I (1927) — BUCHINGER O Das Heilfasten und seine Hilfsmethoden 2 Aufl Stuttgart Leipzig Hippokratesverl 1936

GLATZEL H Hunger Klin Fortbildung Neue deutsche Klinik 8 Erg Bd 591 (1944) — Ernährungskrankheiten und Ernährungstherapie Handb d inneren Med 4 Aufl Bd VI/2 S 313 (1944) — GRAFE E Zur Kenntnis d s Stoffwechsels im Hungerzustande Z physiol Chem 65 21 (1910) — Die pathol Physiol des Gesamtstoff und Kraftwechsels bei der Ernährung des Menschen München Bergmann 1923 — Der Stoffwechsel bei Anomalien der Nahrungszufuhr Handb d norm u pathol Phys 5 212 (1928) — Der Einfluß der Unter und Überernährung auf den Körperhaushalt Reale accademia d Italia Convegno di scienze fisiche mathematiche e natural 1937 Roma Accadem d Italia S 404 (1938 XVI) — GÜNTHER H Die wissenschaftlichen Grundlagen der Hunger und Durstkuren Leipzig Hirzel 1930

JÜRGENSEN CHR Allgemeine diät Praxis Kopenhagen (1917) LANG K u O F RANKE Stoffwechsel und Ernährung S 80 Berlin Göttingen Heidelberg Springer (1951) — LANG K u R SCHÖN Die Ernährung Berlin Göttingen Heidelberg Springer (1952) — LUSK GR The elements of the Science of Nutrition 4 ed Philadelphia and London Saunders 1928

MARX H Der Wasserhaushalt d s ges u krank Menschen Berlin Springer 1935 — MORGULIS S Hunger und Unterernährung (deutsch) Berlin Springer 1923 — Physiol u Path d Hungerns Verh d Ges f Verd u Stoffw Krht 8 Tag 1928 S 31 Leipzig Thieme (1929)

NONNENBRUCH W Pathol u Pharmakol des Wasserhaushaltes im Hdb d norm u path Phys 17 III (1926) — NOORDEN C v u H SALOMON Durstkuren in Hdb der Ernährungslehre Bd I S 862 (1920)

RUBNER M Die Gesetze des Energieverbrauchs bei der Ernährung S 69 Wien Deuticke 1902

SALOMON H Über Durstkuren v NOORDENS Sammlung Klin Abh H 6 (1905) — SCHENCK E G u H E MEYER Das Fasten Stuttgart Leipzig Hippokrates Verlag 1938 — SIEBECK R Physiol d Wasserhaushaltes Hdb d norm u path Phys 17 III (1926)

TANNER u DEWEY zit bei BUCHINGER (Z)

UEHLINGER Hungerkrankheit Hungerödem Hungertuberkulose Basel (1949)

II Einzelarbeiten

ALLAN Klin Wschr 2575 1929 — ALPERN D Biochem Z 138 142 (1923)

BERTHOLET Le retour à la Santé et la vie saine par le Jeune Lausanne Held 1930 — BIELING Unterernährung und Infect Dtsch med Wschr 2?8 1927 — BRUGSCH TH Dtsch m d Wschr 1501 1928

CURSCHMANN H Klin Wschr 19 ? 1296 — Münch med Wschr 1923 13 9

DENNING A Z diät u phys Ther 1 281 (1898) 2 291 (1899) — DETERMANN Jahresk f ärztl Fortb H 8 17 (1925) — Verh Ges Verdgskrkh 8 38 (1928) — DRUSCHKY Hippokrates 399 (1937)

EISENBERG Dtsch Z Homöopathie 14 75 (1935) — EPPINGER H F KIRCH u H SCHWARZ Das Versagen d Kreislaufs dynamische u energ Ursachen Berlin Springer 1927

FRERICHS F T Virchows Arch 719 (1848)

GALENOS Apl or IV 2 — GIESE W Veröff Heeresan wes 110 11 (1944) — GUELPA La cure GUELPA Bruxelles Librair vegetar 1913 — GROTE L Hippokrates 105 (1936)

HAIG Harnsäure als ein Faktor bei der Entstehung von Krankheiten übersetzt von BIRCHER BENNER (1910) — HASHIMOTO u E P PICK Arch exper Path u Pharmakol

6 69 (1914) — HENNE Fortschr Med Nr 1—14 (1934) Heilung durch Fast n u Rohsäfte Zurich (19) — HOFFMANN F De media magna morb remed Halle (16) — HOWE, M u HAWK J of Biol Chem 11 103 (1912) — HUFELAND Die Hungerkur J pract Heilk 1 2 (1797)
JOHANSSON SONDEN LANDERGREEN u TIGERSTEDT Skand Arch Physiol 7 29 (1897) — JURGENSEN TH Die Schrothkur Dtsch Arch klin Med 1 196 (1866) — JUST R Fasten und Fastenkuren Harzburg Jungbornverlag
KEITH N FL SMITH u M WHELAN Arch Int Med 3 550 (1907) — KEYS A and others Science 103 669 (1946) — Amer J Physiol 150 153 (1947) — J Amer Med Assoc 138 500 (1948) — KLEITMAN N Amer J Physiol . . 3 (19 6) — J Amer Med 138 500 (1948) — KRANER Sitz Ber Ver Ärzte Steiermark (1869/70) — KUNDE M J of Metabolism Res 3 399 (1923)
LABBÉ M u H STÉVENIN Arch des Mal Appar digest 15 631 (19 5) — LANDERGREE Skand Arch Physiol 14 167 (1903) — LEHMANN MULLER MUNK SENATOR u ZUNTZ Virchows Arch 131 Suppl (1893) — LOCHTE TH Z gerichtl Med . . (19) —
MAY K Z Biol 30 31 (1894) — MELLINGHOFF K Dtsch Arch klin Med 193 333 (1948) — MOLLER, S Das Fasten als Heil u Verjungungsmittel Dresden Volkshyg Verlag — MORAWITZ P u W NONNENBRUCH Oppenh Hdb der Bioch . Aufl. 8 (192)
NONNENBRUCH W Z exper Med 5 47 (19) — NOORDEN C v Samml klin Abh H 1 u Berlin (190) — Hdb d Pathol des Stoffwechsels 1 480 (1906)
OERTEL Allgem Ther d Kreislaufstörung n Leipzig 1884 1891
PFLUGER E Pflugers Arch . 100 (1902) 10 . 1 (19) — Teleologische Mechanik in der lebend n Natur Bonn Cohen 1877 — FRAUENSTEIN Z Biol 19 1 1 (189)
PICHET C Presse méd . 194 — PICHTER I F Dtsch med Wschr 1908 1067 — RODER Die Födermethode Hannover Wolkens zit bei BUCHINGER (Z) — RUBNER M Z Biol 19 541 (1883)
SAUERBRUCH F Munch med Wschr 1909 1904 — SCHIFF E Das Ex ikkoseproblem Erg inn Med 35 619 (19) — SCHWENNINGER u BUZZI Die Fettsucht Wien (1894) — SIEBECK P Verh. dtsch Ges inn Med 379 (19 8) — SINGER C Dtsch med Wschr 191 2401 — Ther Monatsh 1914 379 — SKORCZEWSKI Z physik u diät Ther 15 669 (1911)
TAKAHIRA Inst of Nutr Review 1 96 (1925) [japanisch] — TALBOT J Amer Med Assoc 83 91 (1924) — TIGERSTEDT C Das Fasten vom physiol Standpunkt betrachtet Finska Lak sallsk Hdb 63 33 (1921) — ref von Ylppo Congr Zbl 18 181 (19 1)
UMBER F Ther Gegenw 1 1 1919
VIRCHOW P Hungertyphus (1868) — VOIT C Z Biol 51 147 (1901) — Hermanns Handb d Phys 6 86 (1881) — VOLHARD F Hdb d inn Med 3 Aufl Bd VI/2 S 1317 (1931)
WACHHOLDER K Vortrag Ernährung und Wehrmacht Berlin (1942) — WENDT G v Oppenh Handb d Bioch m . Aufl S S 06 (19) — WIRSCH K Pflugers Arch 11 18 (13 6) — WUNDERLICH C A Hdb d Path u Ther 1 (1848)

II Die chronische Unterernährung (Trockene Dystrophie)

Während die völlige Nahrungsentziehung vorwiegend von theoretischem Interesse ist und praktisch nur für den sehr beschränkten Kreis der Fastenkuren in Betracht kommt hat langdauernde Ernährung mit einer unzureichenden Nahrung größte aktuelle Bedeutung Sie war jahrelang das Problem Nr 1 für das gesamte deutsche Volk und in m t vermindertem Maße auch für manche andere

Die Unterernährung zerfällt in 2 Hauptgruppen eine allgemeine quantitativ calorische Unterernährung in der die Gesamtnahrung in allen ihren einzelnen Teilen mehr oder weniger stark herabgesetzt ist und in eine qualitative Form bei der zwar der Brennwert der Nahrung ausreichend ist aber ein oder mehrere wichtige Nährstoffe gar nicht oder ungenügend vertreten sind Die 1 Gruppe ist die weitaus größere und praktisch wichtigere

Eine Unterernährung fällt erst dann ins Gewicht wenn sie längere Zeit mindestens einige Monate dauert da erst dann ihre Folgen in die Erscheinung treten und physiologisch ärztliche Bedeutung erlangen Kurzfristige Nahrungsreduktion pflegt

im allgemeinen keine tiefgreifenden Änderungen im *Organismus herbeizuführen* und wird rasch ausgeglichen. Man unterscheidet:

1. eine allgemeine, quantitativ calorische, chronische Unterernährung,
2. eine qualitative, *nicht calorische Unterernährung.*

Eine allgemeine Unterernährung liegt dann vor, wenn die im Kapitel über die Zusammensetzung der normalen Kost genannten Mengen an Calorien, Eiweiß, Kohlenhydraten, Fett, Mineralstoffen, *Spurenelementen und Vitaminen die* genannten Minimalzahlen unter Berücksichtigung entsprechender Zuschläge für den jeweiligen Bedarf unterschritten werden. Führend ist die Calorienzufuhr, denn bei einer annähernd gleichmäßig zusammengesetzten Kost stehen die anderen Nährstoffe im allgemeinen in gleicher Relation zu ihr, doch können animalisches Eiweiß, Fett und Vitamine Sonderwege gehen. Die wichtigsten Minimalzahlen für die Hauptnährstoffe seien nochmals angeführt. Fur körperlich nicht arbeitende *Menschen 2400 Calorien, 1 g Eiweiß pro kg und 40—50 g Fett täglich.* Je nach körperlicher Arbeit kommen die auf S. 20 *genannten Zuschläge hinzu.* Der Restbedarf wird fast immer durch Kohlenhydrate gedeckt.

Der Grad der Unterwertigkeit der Nahrung wird gewöhnlich der Einfachheit halber nach ihrem Gehalt an nutzbaren Calorien orientiert, was nicht exakt ist, weil die Sonderaufgaben der einzelnen Nährstoffe dabei nicht genügend berücksichtigt werden. Es ist daher für Fragen der Volksernährung nötig, mindestens auch *Angaben über Eiweiß- und Fettgehalt anzufügen.*

1. Zwangsweise Unterernährung bei Gesunden

Hungersnöte, d. h. Ernährungen weit unter dem Bedarf, hat es zu fast allen Zeiten und bei fast allen Völkern gegeben. Die wohl furchtbarste in Deutschland herrschte während des Dreißigjährigen Krieges und kurz hinterher. Alles nur Eßbare, wie Mäuse, Ratten, selbst menschliche Leichen, wurden damals verschlungen, wie ein Bericht über einen Menschenfresser 1635 in Saarbrücken berichtet (Kulischer).

Auch später noch war die Nahrung wesentlich knapper als vor dem zweiten Weltkriege, wie folgender Vergleich von Drummond für die Schulkinder des 1553 gegründeten Christ Hospitals in England 1704 gegenüber 1929 zeigen (Tab. 40).

Tabelle 40. *Vergleich der Zusammensetzung der Schulkinderkost 1704 und 1929 in England*

Nahrungszusammensetzung	J. 1704 g	J. 1929 g
Eiweiß	39	93
Kohlenhydrate	188	394
Fett	26	100
Calorien	1900	2930
Davon Calorien in Bier	750	—

Unsere Generation hat schon zweimal eine lange Periode hochgradiger Unterernährung erlebt. Die erste betraf die letzten Jahre des ersten *Weltkriegs und hinterher.* Rubner hat damals die Verluste *in der Zivilbevölkerung* durch die damalige Hungerblockade mit 562796 Menschen bis Ende 1918 berechnet. Schon im 3. Kriegsjahre blieben sie kaum hinter den Verlusten an der Front zurück.

Folgende verschiedenen Angaben der Literatur, besonders von v. Tiska (Z) und Loewy (Z) u. a. entnommene Zahlen, sollen über Grad, Entwicklung und Abklingen der damaligen Unterernährung orientieren. Dabei ist zu bedenken, daß das Vergleichsmaterial kein einheitliches war und alle Statistiken deshalb vorsichtig beurteilt werden müssen.

Tabelle 41. *Durchschnittliche Nahrungszufuhr in den Jahren 19[illegible]3—[illegible]7 pro Kopf der deutschen Bevölkerung oder größerer Gruppen von ihnen*

	1913/14	1916	1917	1918/19	19[illegible]0 Städten	19[illegible]1	19[illegible]3	19[illegible]4	1925	19[illegible]6	19[illegible]7
	g	g	g	g	g	g	g	g	g	g	g
Eiweiß	100	66,5	(33,8)	6[illegible],4 (45)	68	53,6	58,3	59	68,8	74,6	77,3
davon animalisches	c. 50	46,[illegible]		[illegible],6	—	41,8	41,8%	47,1%	54,7%	[illegible]6	59,9
Fett	60	—	7—10	27,5	(66?)	40,9	78,[illegible]	84,2	94,0	106	114,6
Kohlenhydrate	500	—	[illegible]1	—	31[illegible]	355	381	344	374	405	382
Calorien	3000	2[illegible]77 (1260)	(1[illegible]91)	2136 (1300)	[illegible]3	2011	2510	2448	2618	3000	2927

Die eingeklammerten Zahlen beziehen sich auf Durchschnittszahlen in einzelnen Großstädten, wie Berlin, Hamburg, München usw.

Diese Zahlen zeigen, daß im ersten Weltkriege eine Eiweißunterernährung von 33 bis 66% , eine Fettunterernährung von etwa 25—70% bestanden haben. Am schlimmsten war sie in den Großstädten mit viel Industrie und schlechter landwirtschaftlicher Versorgung. Bemerkenswert und wichtig ist die sehr langsame Besserung, *so daß der Vorkriegszustand erst 8 Jahre nach Kriegsende erreicht werden konnte.*

Nach den damaligen Erfahrungen war damit zu rechnen, daß aus der weit stärkeren Unterernährung nach dem zweiten Weltkriege heraus die Angleichung an normale Verhältnisse mindestens auch 8 Jahre dauern würde. Tatsächlich aber war sie schon nach 4 Jahren zu Ende. Für 1936 betrug die tägliche Nahrung nach dem Durchschnitt der ziemlich voneinander differierenden Werte von v. d. Decken und H. A. Schweigart 84,9 g Eiweiß, davon 45,9 g animalisches, 105,8 g Fett, 378,7 g Kohlenhydrate und 2966 Cal je Kopf der Bevölkerung. Für Groß-Hamburg waren die Zahlen annähernd die gleichen (90 g Eiweiß, davon 50 g animalisches, 125 g Fett, 355 g Kohlenhydrate mit 3000 Cal). Das *Statistische Reichsamt* gab für 1933 bis 1937 etwas höhere Zahlen an.

Über die rationierte Kost im 1. Winter (1939/40) des zweiten Weltkrieges gab folgende instruktive Tabelle 42 von Burger [(Z) S. 670] Auskunft.

Tabelle 42. *Brennwert der Kriegskost, wie sie den verschiedenen Berufsgruppen der deutschen Bevölkerung pro Tag zur Verfügung steht (nach Burger)*

	Jeder Erwachsene erhielt nach dem Stand vom Okt. 1939 (eigene Untersuchungen)	Ein Lang- und Nachtarbeiter über 20 Jahre erhält	Ein Schwerarbeiter über 20 Jahre erhält	Ein Schwerstarbeiter über 20 Jahre erhält
		nach dem Stand vom März 1941 (berechnet nach der Tabelle von Sch[illegible] auf Grund der Angaben des Ernährungsamtes Leipzig)		
Gesamtcalorien	3[illegible]9 (summarisch verbrannt)	zusätzlich 241 gesamt 25[illegible]0	zusätzlich 730 gesamt 3059	zusätzlich 158[illegible] gesamt 3911
Eiweiß	69,1 g (analysiert)	zusätzlich 6,3 g gesamt [illegible]5,4 g	zusätzlich 21,5 g gesamt 90,6 g	zusätzlich 33,0 g gesamt 10[illegible],1 g
Fett	52,3 g (analysiert)	zusätzlich 5,0 g gesamt 57,3 g	zusätzlich 6,8 g gesamt [illegible]9,1 g	zusätzlich 78,9 g gesamt 130,3 g
Kohlenhydrate	353 g (analysiert)	zusätzlich 41,0 g gesamt 394,0 g	zusätzlich 96,0 g gesamt 449,0 g	zusätzlich 1[illegible]6,4 g gesamt 5[illegible]9,4 g

Diese Kost wurde zu 96% ausgenutzt Wenn man bedenkt daß damals manche Lebensmittel vor allem Gemuse und Obst und z T auch Kartoffeln nicht be wirtschaftet wurden so war jedenfalls bis 1941 die Kost fur Normalverbraucher und Schwerarbeiter annahernd ausreichend fur Schwerstarbeiter wohl schon un genugend

Einen ungefahren Anhaltspunkt fur den Grad der Unterernahrung in den Jahren 1945—48 geben die Kartenmaßig gelieferten Lebensmittelrationen fur den erwachsenen Normalverbraucher Dabei ist allerdings zu bedenken daß diese nicht immer voll geliefert wurden Insbesondere war das nicht beim Fisch Kase und Eiern der Fall zumal in kleinen Stadten und landlichen Bezirken Tab 43 bringt die taglichen Lebensmittelrationen fur den erwachsenen Normalverbraucher in 3—5 Einzelperioden der Jahre 1945—48 hinsichtlich Calorien Gesamteiweiß animalischem Eiweiß und Fett pro Tag

Tabelle 43 *Tagliche Lebensmittelration auf Karten fur den erwachsenen Normalverbraucher in Bayern in den Jahren 194—1948*

	75 Periode vom 30 4 — 17 5 1945	80 Periode vom 17 9 — 14 10 1945	8 Periode vom 1 11 — 9 1 1945	8 Periode vom 4 ? — 3 3 1946	89 P iode vom 7 5 — 3 6 1946
Calorien	1371 Cal	1194 Cal	1590 5 Cal	1609 8 Cal	1163 5 Cal
Eiweiß im ganzen	69 1 g	56 0 g	51 1 g	58 1 g	40 0 g
davon animalisches	15 4 g	13 1 g	10 4 g	9 2 g	11 1 g
Fett	19 6 g	16 8 g	16 6 g	17 1 g	22 0 g

	93 Pe ode vom 16 9 — 13 10 1946	96 Periode v 9 1 1946— 5 1 1947	99 P riode vom 3 3 — 30 3 194	100 P riode vom 31 3 — 4 194	101 P riode vom 8 4 — 5 5 194
Calorien	1252 6 Cal	1614 8 Cal	1290 7 Cal	1.90 3 Cal	10?8 5 Cal
Eiweiß im ganzen	36 9 g	59 3 g	40 6 g	50 0 g	31 6 g
davon animalisches	14 1 g	17 9 g	9 2 g	9 6 g	9 3 g
Fett	15 3 g	12 4 g	9 1 g	10 2 g	9 1 g

	105 Periode vom 14 9 — 11 10 1947	109 Periode v 1 1947— 4 1 1948	110 Peri de vom 5 1 — 1 . 1948	111 Period vom — 9 1948
Calorien	1438 7 Cal	1401 2 Cal	1351 2 Cal	1248 5 Cal
Eiweiß im ganzen	46 5 g	42 9 g	37 2 g	35 6 g
davon animalisches	9 2 g	5 7 g	3 6 g	5 3 g
Fett	8 4 g	6 5 g	3 4 g	3 6 g

	11 Per ode vom 1 3 — 31 3 1948	114 Periode vom M i 1948	116 P iode m Juli 1948	117 P riode vom August 1948
Calorien	1324 0 Cal	1176 0 Cal	1676 0 Cal	1799 0 Cal
Eiweiß im ganzen	*33 9* g	*28 7* g	*41 1* g	*46 3* g
davon animalisches	3 8 g	4 1 g	6 0 g	8 4 g
Fett	6 7 g	15 9 g	23 7 g	.1 6 g

Die Unterlagen und Berechnungen verdanke ich z T dem Wurzburger Ernahrungsamt B großtenteils habe ich die Berechnungen selbst durchgefuhrt Sauglinge erhielten entsprechend kleinere stillende Frauen Kinder und Jugend liche sowie korperliche Arbeiter entsprechend z T wesentlich großere Rationen

Die Zuteilungen schwankten sehr erheblich was mit dem Bestreben zusammen hangt besonders ungunstige Monate mit etwas gunstigeren auszugleichen In der 75—114 Periode schwankten die Zahlen fur die Calorien zwischen 1028 5 Cal minimal 1614 8 Cal maximal die Gesamteiweißmenge zwischen 28 7 und 69 1 g

die Mengen an animalischem Eiweiß zwischen 3 9 und 17 9 g die Fettwerte zwischen 3 4 und 22 0 g Der Tiefpunkt der Unterernahrung wurde im Mai Juni 1948 erreicht von da gehen die Zahlen fur samtliche Nahrungsstoffe wieder stark aufwarts

Tab 44 bringt zum besseren Überblick und zum Vergleich die Durchschnitts zahlen fur 1935 1936 1939 1945 1946 1947 und 1948 (1 Halbjahr)

Tabelle 44 *Durchschnittswerte fur die Lebensmittelrationen fur den erwachsenen Normalverbraucher vor dem zweiten Weltkriege zu Beginn und in den Nachkriegsjahren des zweiten Weltkrieges*

Nahrung	1935	1936	1939	1945	1946	1947	1948/
	(Gesamtdeutschland [BÜRGER])			(Brit Zone [Bi] …e)			1 Halbjahr
Calorien	3075 Cal	2966 Cal	2399 Cal	1385 3 Cal	1410 2 Cal	1345 9 Cal	1274 9 Cal
Eiweißmenge	77 g	84 g	69 1 g	58 7 g	36 1 g	43 3 g	38 4 g
davon animalisch	—	45 g	—	16 3 g	13 1 g	8 6 g	4 2 g
Fettmenge	109 g	105 8 g	52 3 g	17 7 g	16 2 g	8 7 g	7 4 g

Die calorische Unterernahrung betrug mithin im 1 Halbjahr 1948 immer noch 50% fur das Gesamteiweiß den gleichen Betrag Fur das animalische Eiweiß sind es sogar 90% fur das Fett sogar 93%

Bei den Zahlen der Nachkriegsjahre ist zu bedenken daß die Calorien zum großen Teile Papiercalorien waren d h ein Teil der Calorien wurde gar nicht geliefert ein anderer Teil amtlich viel zu hoch angesetzt ASCHOFF hat in einem Artikel *Auf den Hund gekommen in der Gottinger Universitatszeitung darauf* hingewiesen daß z B in der 102 Periode in der britischen Zone dem Normal verbraucher amtlich 931 7 Cal de facto aber nur 818 3 Cal zustanden Analysen von HARMSSEN am Hygienischen Institut in Hamburg ergaben daß statt be haupteter 963 Cal nur 855 Cal dem Normalverbraucher gegeben wurden Auch in spateren Perioden betrug die Differenz der tatsachlichen gegenuber den Papier calorien bis zu 140 Cal taglich

Die tatsachliche calorische Unterernahrung war also um mindestens 10% starker als sie in den angefuhrten Tabellen verzeichnet ist Noch im 1 Halbjahr 1948 betrug sie mindestens 60% gegenuber dem Minimalbedarf Ein sehr wert volles Bild von dem Grade der Unterernahrung in der englischen Zone geben die Untersuchungen des Department of experimental Medicin zu Cambridge unter Leitung von McCANCE uber die Verhaltnisse im Ruhrgebiet von Juni 1946 bis Januar 1949 Ahnliche Berichte liegen uber die Unterernahrung in Holland und Griechenland (VALEORGAS) und vor allem die erschutterndsten aus Polen vor (APFELBAUM)

Angesichts dieser langandauernden enormen Unterernahrung erhebt sich die Frage wie es moglich gewesen ist daß wir noch am Leben geblieben sind

LEHMANN hat sie zu beantworten versucht Er geht davon aus daß der Mindest bedarf fur einen maßig arbeitenden Mann von 70 kg 1800 Brutto oder 1670 Netto Calorien betragt und daß ihm in seinem Korper 36 000 Cal an Fettreserven zur Verfugung stehen Er berechnet daraus ein Defizit von 875 000 Cal

Dieser Bedarf wird gedeckt durch Gewebseinschmelzung		zu 4 1%
Der Grundumsatz erfordert	213 000 Cal	= 24 0%
Die Verdauungsarbeit erfordert	33 000 Cal	= 3 8%
Die korperliche Arbeit erfordert	60 000 Cal	= 7 0%
		= 38 9%

Fur Einsparungen an Bewegungen werden 400 000 Cal = 45 8% berechnet so daß 38 9% + 45 8% = 84 7% gedeckt erscheinen Naturlich handelt es sich bei

allen diesen Zahlen nur um grobe Schätzungen, die aber eher zu hoch als zu niedrig angesetzt sind.

Es bleibt aber noch ein Rest von 15,3%, der wohl nur dadurch zu erklären ist, daß jeder sich irgendwie noch zusätzliche Calorien verschaffte, um nicht zu verhungern. Von der Rationierung waren außer der teuren Hefe im wesentlichen Gemüse und Obst ausgenommen.

CRAMER-BADONI hat in der Zeitschrift „Die Wandlung" auf Grund einer Rundfrage bei 76 Haushalten mit 817 Personen aller Berufe in Frankfurt a. M. festgestellt, daß die zusätzliche Beschaffung von Lebensmitteln auf legalem, semi- und illegalem Wege etwa 10% der Markenrationen oder etwa 130 Extracalorien täglich betrug. Auch von anderer Seite liegen ähnliche Schätzungen vor, meist gehen sie allerdings auf 200—250 Cal. CRAMER zitiert nicht mit Unrecht die Behauptung von VICTOR GOLLANCZ in seinem bekannten Buche „In darkest Germany": „The black market keeps people alive."

Die angeführten Zahlen sind wohl für Deutschland noch Maximalzahlen, da sowohl in der englischen Zone [2. Halbjahr 1945 1040 Cal. (JORES)] bis zur Vereinigung mit der amerikanischen sowie vor allem in der französischen und sowjetischen Zone die Rationen für Normalverbraucher zweifellos viel tiefer gelegen haben; doch sind mir genauere Zahlen nicht bekannt. Die Belieferung der Karten war dort auch weit schlechter und unregelmäßiger, so daß selbst die Kenntnis der Karten für die tatsächliche Zufuhr nur sehr bedingten Wert hatte. Leidlich versorgt waren im Ostsektor anscheinend nur die Inhaber der Karten 1 und 2. Ein Vergleich der Lebensmittelversorgung in der letzten Hungerzeit mit den Rationen im ersten Weltkriege und hinterher ist nicht ohne weiteres möglich, da die in Tab. 41 angeführten Zahlen sich auf den Gesamtverbrauch, die in Tab. 43 u. 44 zusammengestellten aber nur auf die Zuweisung für Normalverbraucher beziehen. Trotzdem dürfte es wohl keinem Zweifel unterliegen, daß die letzte Unterernährung zum mindesten im größten Teile Deutschlands erheblich hochgradiger und anhaltender war als die frühere.

2. Unterernährung bei Kranken

Unterernährung ist aber nicht nur Folge elementarer kriegerischer und wirtschaftlicher Katastrophen, sondern findet sich auch bei vielen Krankheiten, sei es, daß sie in der Natur dieser Leiden liegen, oder daß wir sie aus therapeutischen Gründen herbeiführen. Man kann sagen, daß nahezu alle Anomalien in der somatischen und psychischen Sphäre und erst recht das Endstadium der meisten tödlich verlaufenden Krankheiten eine Unterernährung im Gefolge haben, wenn die Kranken *sich selbst überlassen sind und eine raffinierte Diät sie nicht hintanzuhalten* vermag. Am frühesten und stärksten pflegt sie bei Infektionskrankheiten, bösartigen Geschwülsten, Störungen des Digestionsapparates, Herz- und Niereninsuffizienzen sowie gewissen organischen Nervenleiden und psychischen Erkrankungen (schweren Hysterien, Depressionen, Stuporen usw.) aufzutreten. Die Ursache der Unterernährung ist in diesen Fällen in letzter Linie immer ein für den Bedarf zu geringer Appetit; das gilt im Prinzip auch für die sogenannte endogene Magersucht. Besonders deletär wirkt sich dieser Appetitmangel auf den Ernährungszustand aus bei den Krankheiten, *die, wie M. Basedow, fieberhafte Infektionen*, Leukämie und maligne Tumoren zu einem gegenüber der Norm gesteigerten Stoffwechsel führen.

Eine besondere Manifestation der Unterernährung wird als Kachexie bezeichnet (vgl. dazu E. GRAWITZ). Das schon in den Aphorismen des HIPPOKRATES vorkommende Wort bedeutet zunächst einfach „schlechter Zustand", aus κακός

(= schlecht) und ἔχω (= ich verhalte mich) hergeleitet. PLATO stellt ihm die Euexia, den guten Zustand, gegenüber. Eine genaue Definition für *Kachexie* zu geben, ist vorläufig unmöglich, da es keine eindeutigen, exakt faßbaren Kriterien gibt. Insbesondere ist noch umstritten, ob hier besondere Eigentümlichkeiten der Unterernährung vorliegen. Vorläufig entscheidet hier noch der rein gefühlsmäßige Eindruck des Arztes. Sicher liegen keine quantitativen Beziehungen zur Unterernährung vor, denn selbst hohe Grade von Abmagerung imponieren nicht notwendig als Kachexie, während andererseits manchmal schon ein Zustand bei mäßigen Gewichtsverlusten als solche übereinstimmend angesprochen wird. Am wenigsten wird wohl bei der unklaren Sachlage präjudiziert, wenn wir vorläufig unter Kachexie den Stempel verstehen, den eine zehrende, zum Fortschritt neigende Erkrankung, vor allem Tuberkulose und maligne Tumoren, dem Aussehen und der Gesamthaltung solcher Kranken aufdrückt (GRAFE). Im Vordergrunde stehen außer mehr oder weniger starker Abmagerung Blässe, herabgesetzter Gewebsturgor, Schlaffheit der Züge, der Körperhaltung und der Bewegungen. Sicher ist, daß solche Kranke schließlich nicht notwendig ihrer Unterernährung erliegen, denn die Gewichtsdefizite betragen manchmal beim Tode nur wenige Prozente gegenüber dem allgemeinen Normalgewicht oder können sogar ganz fehlen. Auch ich kann mich des Eindrucks nicht erwehren, daß hier ein gewisses deletäres Agens mit im Spiele ist, das tiefer in die Funktionen des Körpers als in seine Stoffbestände eingreift. Der Tod solcher Kranker ist uns, zumal da, wo er nicht primär auf Kreislaufschwäche beruht, vorläufig noch ein Rätsel.

Von den Krankheiten, die eine Unterernährung als therapeutische Maßnahme erfordern, wie die absolute oder relative Fettsucht, wird später noch die Rede sein. Im ganzen ist es der Kreis von Leiden, die auch für eine Fastenkur in Betracht kommen (vgl. S. 187).

3. Der Stoffwechsel bei der chronischen Unterernährung.

Der Stoffwechsel bei der chronischen Unterernährung unterliegt in vielen Punkten den gleichen Gesetzen wie der Umsatz im absoluten Hunger, der in der Regel 6—10, maximal 14 Wochen durchgeführt werden kann.

Da der Organismus seinen Bedarf nur z. T. aus der Nahrung entnehmen kann, muß er die Defizite aus eigener Körpersubstanz decken. Die Unterernährung ist mithin ein partieller protrahierter Hungerzustand, aber gerade die chronische Dauer ermöglicht es dem Körper, sich dem pathologischen Zustand möglichst anzupassen. Daß das häufig, wenn auch nicht immer der Fall ist, zeigten schon zahlreiche ältere Untersuchungen [Lit. bei E. GRAFE (Z) 1923] beim Menschen. Besonders eindrucksvoll wurde es aber bewiesen durch die umfassenden Untersuchungen an unterernährten Studenten von BENEDICT u. Mitarb. sowie ZUNTZ u. LOEWY in ihren Selbstversuchen während der Hungerzeit der letzten Jahre des ersten Weltkrieges.

Tab. 45 bringt die Ergebnisse der Versuche von BENEDICT u. Mitarb. an 12 gesunden amerikanischen Studenten, die sich freiwillig vom 30. September 1917 bis 3. Februar 1918 einer z. T. sehr erheblichen Einschränkung der Nahrung (zeitweise bis 1400 Cal bei einem Bedarf von 3200—3600 Cal) unterwarfen. Ganz lückenlos sind die Beobachtungen allerdings nicht, da sonntags die jungen Leute essen durften, was sie wollten, und zweimal mehrtägige Unterbrechungen mit freigewählter Kost eintraten. Der Wert der mühevollen Untersuchungen wird dadurch aber nicht wesentlich beeinträchtigt.

Tabelle 45. *Unterernährungsversuche an amerikanischen Studenten von* BENEDICT *u. Mitarb.*

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	
Versuchsperson	Anfangsgewicht (30 9 1917) kg	Gewicht am Ende der Unterernährung 3 10 8 kg	Gesamtgewichtsverlust	Calorienproduktion (Grundumsatz) bei normaler Diät Cal	Calorienproduktion (Grundumsatz am Ende der Unterernährung ... Tag) Cal	Calorien pro kg bei normaler Diät Cal	Calorien pro kg am Ende der Unterernährung Cal	Calorien pro m² bei normaler Diät Cal	Calorien pro m² am Ende der Unterernährung Cal	Gesamt-N-Verlust des Körpers g	Anzahl Unterernährungstage	Durchschn. N-Verlust pro Tag g	Bemerkungen
Bro	61 8	54 4	12 0	1 481	1 971	240	21 6	871	737	173 48	83	1 s	—
Can	79 8	69 3	13 2	1 758	1 590	2 0	2 0	593	834	15 77	84	1 8	—
Kon	69 0 (8 10 1917)	61	10 9	1 818	1 429	(264)	3 1	(1 091)	846	233 08	7	4 09	Da Ion erst später der Versuch kam, sind die Anfangswerte bei der Ernährung des ...
Car	71 3	63 0	11 6	1 815	1 4)	2	2	992	808	168 05	86	1 96	—
Cl	66 8	61 0	8 7	1 698	1 427	2 4	217	974	83	16 45	56	1 80	—
Mon	68 8	60 6	11 9	1 8 8	1 44	270	3	1 0 7	597	134 07	86	1 56	—
Moj	63 5	57 8	9 0	1 638	1 331	258	233	9 6	706	230 31	83	2 7	—
Les	69 3	61 3	11	1 66	1 295	25	214	857	69	06 14	86	2 40	—
Pec	64 3	59 1	8 1	1 589	1 217	4 7	205	908	716	2 28	87	2 01	—
Spe	63	7 (13 12 1917)	12 9	(1 734)	1 279 (8 12 17)	273	(2 4)	900	(66) (8 1 17)	130 1r	61	2 13	Da Spe wegen Krankheit am 13 12 den Versuch abbrechen mußte, sind bei ihm ... Zahlen nicht in Betracht gezogen ...
Ton	9 5	1	7 4	1 26	1 17	256	2 r	882	740	48 08	78	0 6	—
Vea	6 8	58 5	11 1	1 604	1 604	24 4	21 6	891	740	1 9 0	76	1 86	—
Im Durchschnitt	67 0	59 8	10 52	1 686 Cal	1 367 Cal	2 5 Cal (mGruppp resp Apparat)	2 16 Cal (mGruppp resp Apparat)	9 9 Cal (mGrupp resp Apparat)	64 Cal (mGrupp resp Apparat)	ca 1 0g			

Die Gewichtsverluste betrugen im Durchschnitt 10 ↄ %. Die wichtigsten Resultate bringen die Spalten 7 und 8. Es sank die Calorienproduktion pro Kilogramm im Durchschnitt von 2ↄ 2 Cal bei normaler Ernährung auf 21 6 Cal am Ende der Unterernährung d h um 18 %, bezogen auf die Oberfläche (Spalte 9 u 10) sogar um 22 % ab. Sieht man die Zahlen im einzelnen durch, so fehlt die Abnahme nur in 1 Fall (bei Con), in dem die Zahlen die gleichen blieben.

Um dem Einwande zu begegnen, daß vielleicht der N Bestand des Körpers auf die Gewichtseinheit bezogen in gleichem Maße abnahm, hat LUSK für den Teil der Studenten, welcher die letzten 3 Wochen nur 1375 Cal täglich aß, in folgender Tab 46 die Abnahmen von Körpergewicht, Grundumsatz und Körper N in der letzten Spalte einander gegenübergestellt.

Tabelle 46. *Einfluß der Unterernährung auf Oxydationen, Gewicht und Eiweißbestand nach BENEDICT LUSK*

	bei normaler Diät	Am Ende einer 3monatigen Unterernährung mit 1375 Cal	Abnahme in
Grundumsatz in Calorien	1745 0 Cal	1°93 0 Cal	— 3_ 0 %
Calorien pro kg und Tag	2ↄ 7	20 4	— 40 0 %
Calorien pro m² Oberfläche	87_ 0	64, 0	— _0
Körpergewicht in kg	6 9 kg	63 4 kg	— 6 5 %
Körper N in g	037 0 g	197_ 0 g	— 3

Bei einer Abnahme des Grundumsatzes von 32 % absolut und 20 bzw 27 % relativ bezogen auf Gewicht und Körperoberfläche hat der Organismus nur 3 2 % seines Eiweißbestandes eingebüßt.

Nach diesen Berechnungen kann es keinem Zweifel unterliegen, daß das atmende Protoplasma selbst seine Oxydationen erheblich eingeschränkt hat. Es kommt also auch bei chronischer Unterernährung in gleicher Weise zu einer Anpassung der Verbrennungen wie beim Hunger und die dort (vgl S 181) angestellten Erwägungen gelten in vollem Umfange auch hier.

Eine ähnliche Gruppenuntersuchung wurde 1944/45 von A KEYS, S SIMONSON u Mitarb durchgeführt, das sogenannte Minnesotaexperiment. Voraus ging eine starke Überernährung mit 5000 Cal. Die Unterernährung betrug 1800 Cal. Der Versuch dauerte 24 Wochen und war nicht wie bei BENEDICT u Mitarb durch Tage freigewählter Kost unterbrochen. Die folgende Tabelle der Darstellung von LANG PANKE ((Z) S 70) entnommen, bringt die wichtigsten Ergebnisse.

Tabelle 47. *Ergebnisse des Minnesotaexperimentes*

Zeit seit Beginn	Absinken des Körpergewichts in %	Absinken des Grundumsatzes in % des Anfangswertes	Absinken des Grundumsatzes je kg Körpergewicht	Absinken des Grundumsatzes je m² Körperoberfläche in
1 Wochen	— 1ↄ %	— 32 3 %	— <0,5	—
24 Wochen	— 24	— 33 3	— 20 3	— 28 %

Auch in diesem Experimente war das Absinken des Grundumsatzes um 17 3 % stärker als die Gewichtsabnahme und 20 3—28 % stärker bezogen auf die Einheit des Körpergewichts bzw der Oberfläche, im wesentlichen also die gleichen Resultate wie bei BENEDICT u Mitarb.

Nach 29 Monaten mußte der Versuch abgebrochen werden, da die Versuchspersonen zu schlapp und elend wurden.

Interessant ist, daß die amerikanischen Versuchspersonen schon bei einer Kost versagten, die weit über dem Niveau der Hungerkost der Nachkriegsjahre in Deutschland lag. Es läßt sich schwer sagen, ob dieser Unterschied auf die voraus

gegangene starke Überernährung und dadurch erschwerte Anpassung zurückzuführen ist.

Auch in der Schweiz (vgl. FLEISCH) wurden 1946 Massenversuche mit Unterernährung angestellt. Bei 2160 Cal. trat noch kein Gewichtsverlust ein, das war erst bei 1860 Cal. der Fall. Als dann wieder zu 2160 Cal. übergegangen wurde, kam es zu erheblichen Gewichtsgewinnen.

ZUNTZ und LOEWY haben Jahrzehnte hindurch fortlaufend Grundumsatz und Gewicht bei sich kontrolliert und mit ganz geringen Schwankungen konstant befunden. Die Kriegsunterernährung brachte dann bei ZUNTZ einen Gewichtsverlust von 8 kg und eine Einschränkung der Verbrennungen (pro Quadratmeter Körperoberfläche) von 7,5—10%. Von besonderem Interesse sind die Verhältnisse bei LOEWY. Auch er erlitt eine Gewichtsabnahme von zunächst 8,5%, wobei die Oxydationen pro Quadratmeter Oberfläche bis maximal 17,3% absanken. Dann wurde das Gewicht um weitere 6 kg reduziert. Gleichzeitig stiegen aber die Verbrennungen unter starker Steigerung des Eiweißumsatzes wieder bis zu den älteren Normalwerten an. Die Unterernährung ist also hier in ein 2. gefährliches Stadium eingetreten, das dem prämortalen Eiweißzerfall bei Tieren entspricht. Durch eine sofort einsetzende reichliche Ernährung (200 g Butter) konnte der bedrohliche Zustand dann bald beseitigt werden. Merkwürdigerweise haben LOEWY u. ZUNTZ sowie ihnen sich anschließend MORGULIS (Z) auf Grund eigener Untersuchungen das Absinken der Verbrennungen auf die Einheit von Kilogramm und Quadratmeter Körperoberfläche auf eine relativ stärkere Abnahme der Zellsubstanz zurückgeführt, eine unhaltbare Ansicht, wie schon ein Blick auf LUSKs Tabelle 47 zeigt.

Diese Anpassung an Unterernährung tritt nicht immer ein. GRAFE vermißte sie in mehreren ganz schweren Fällen mit Untergewichten von 23,7—35,4 kg bei 1,46—1,51 m Größe [(Z. I), S. 134]. Im extremsten Falle einer Hysterica mit dauerndem Erbrechen und einem Untergewicht von über 50% (23,7 kg bei 1,48 m Länge) betrug die Calorienproduktion 49,6 Cal/kg in einem 3½stündigen Respirationskammerversuche. Wenn auch für ein so exzessives Untergewicht keine normalen Vergleichszahlen zur Verfügung stehen, so liegt hier sicherlich eher ein erhöhter als ein erniedrigter Wert vor. Da frühere und spätere Untersuchungen bei dieser Kranken nicht vorgenommen waren und wurden, so läßt sich nicht sicher entscheiden, ob diese Kranke nicht vielleicht wie LOEWY im 2. prämortalen Stadium der Unterernährung sich befunden hat, was ich für das wahrscheinlichste halte. Erhöhte Werte werden auch bei Kindern, besonders atrophischen Säuglingen gefunden [RUBNER u. HEUBNER, SCHLOSSMANN, BENEDICT u. TALBOT u. a. Lit. bei BENEDICT u. TALBOT und E. GRAFE (Z)].

Aus den letzten Unterernährungsjahren, die zu diesen ganzen Fragen besonders wertvolle Beiträge lieferten, liegen sehr zahlreiche Beobachtungen vor (Lit. bis 1950 und umfassende eigene Untersuchungen von HARTMANN, MERTENS und POLA). Untersucht wurde von den verschiedensten Autoren (HEILMEYER, REIN, WACHHOLDER, KALLER u. RELLER, BANSI u. a.) der Grundumsatz, der meist deutlich erniedrigt war. Er ging bei Gesunden nie über — 30% hinunter, bei Hungerkranken aus Kriegsgefangenschaft aber bis — 48% (KALLER u. RELLER). Dabei war bemerkenswert, daß sehr starke Erniedrigungen auch ohne nennenswerte Gewichtsabnahme vorkamen, besonders bei den besser sich anpassenden Frauen. Hyperthyreoseverdächtige Frauen wiesen nach FREY einen Mittelwert von — 13% gegenüber nur — 5% bei Männern auf.

Für Würzburg mit einer Nahrungsmittelversorgung, die wegen seiner umgebenden großen Landwirtschaft nicht so katastrophal schlecht war wie in den Großstädten und in der französischen Zone, ließen sich erhebliche Senkungen nicht nachweisen.

Immerhin waren die Stoffwechselsteigerungen beim M Basedow im Durchschnitt erheblich geringer als in Zeiten einer normalen Ernahrung

Die *respiratorischen Quotienten* liegen in methodisch einwandfreien Untersuchungen stets uber den Hungerwerten aber selten uber 0 75 BENEDICT u Mitarb fanden nur einmal Werte unter 0 7 (0 68) Da meist genugend Kohlenhydrate in der im ubrigen unzureichenden Nahrung vorhanden sind kam es nur ausnahmsweise zu einer Acidose Eine solche tritt erst ein wenn die Kohlenhydratzufuhr unter 10% des Calorienbedarfs sinkt (ZELLER) was selbst bei Unterernahrten nur selten der Fall ist

Besonderes Interesse beansprucht der von sehr vielen Autoren immer wieder untersuchte *Eiweißstoffwechsel* Hier tritt die Spartendenz des chronisch unterernahrten Organismus fast noch starker in die Erscheinung als beim Gesamtstoffwechsel Die individuellen Unterschiede sind allerdings sehr erheblich

Es lassen sich im Verlaufe der Unterernahrung sowohl beim Menschen als auch beim Tiere 3 verschiedene Stadien voneinander unterscheiden Im 1 ist der Eiweißumsatz beherrscht vom Verhalten des Gesamtstoffwechsels d h der Große der Gesamtcalorienzufuhr Liegt letztere unter dem Bedarf so kommt es ganz unabhangig von der Eiweißzufuhr in der Regel zu N Verlusten Zu dieser Zeit ist die Große des Eiweißumsatzes der feinste Indicator dafur ob die Nahrung calorisch ausreichend ist Ausnahmen gibt es hier fast nur vereinzelt bei der Fettsucht Haben die Eiweißeinschmelzungen eine gewisse Hohe erreicht so beginnt das 2 Stadium „Hier lost sich der Eiweißstoffwechsel aus dem Zusammenhange mit dem Gesamtstoffwechsel und folgt eigenen Gesetzen welche die starke Verarmung des Korpers an lebendigem Protoplasma ihm diktiert" [GRAFE (Z) S 144] Der Eiweißumsatz wird nun abnorm niedrig und ein N Gleichgewicht unter Umstanden sogar N Ansatze treten schon bei einer calorisch unzureichenden Kost ein Im 3 Stadium steigen die Eiweißverbrennungen von neuem kontinuierlich und oft sehr erheblich an Anfangs lassen sich die Eiweißverluste noch durch Steigerung der Gesamtcalorien und der Eiweißzufuhr ausgleichen Spater gelingt das nicht mehr und es kommt zum unaufhaltsamen pramortalen Eiweißzerfall

Das 1 Stadium ist das weitaus wichtigste und haufigste das 2 setzt nur bei sehr langer und sehr starker Unterernahrung ein das 3 ist beim Menschen nur ganz vereinzelt und nur in seinem 1 Abschnitt untersucht worden

HIRSCHFELD machte anscheinend als erster die Feststellung daß calorische Unterernahrung zur Eiweißschmelzung fuhrt ohne allerdings die anderen Stadien zu kennen Werden aus einer calorisch ausreichenden Kost einige Hundert Calorien in Form von Kohlenhydraten fortgenommen so kommt es bei unveranderter Eiweißmenge sehr rasch zu einer zunehmend negativen N Bilanz Hier gilt streng die Forderung von RUBNER daß der Eiweißumsatz nur im Rahmen des Gesamtumsatzes betrachtet werden soll

Bei den zahlreichen Versuchspersonen von JANSEN mit einem Durchschnittsgewicht von 62 5 kg fuhrten 1600 Bruttocalorien mit 60 5 g Eiweiß zu einer Gewichtsabnahme von 0 28 kg und einer Eiweißeinschmelzung von 11 77 = 1 88 g N pro Tag Dabei betrug der Ruheumsatz in Respirationsversuchen nur 1400 Cal Erst eine Zulage von 500 Cal in Kohlenhydraten stellte das N Gleichgewicht mit 9 7 g N her Je niedriger der Eiweißbestand um so kleiner sind in der Regel die zu seiner Aufrechterhaltung notigen Eiweißzufuhren

Auffallend stark differierten in den Studentenversuchen von BENEDICT u Mitarb die Zahlen fur die N Verluste im ganzen (vgl Tab 45 Spalte 11) und berechnet pro Tag (Spalte 13) Sie schwankten wahrend der Versuchszeit zwischen 48 66 und 232 88 g Gesamtverlust und 0 62 und —4 09 g fur den taglichen N Verlust Auch die einzelnen taglichen N Bilanzen zeigten sehr große Schwankungen was

wohl mit der *wechselnden Calorien* und Eiweißzufuhr zusammenhängt Nur in einem Falle (bei Tom) waren in Einzelperioden deutlich positive Bilanzen vorhanden Tom trat schon mit einem Untergewicht von 16 5 kg in den Versuch ein und verlor nur 7 4% Er war offenbar der einzige der schon das 2 Stadium der Unterernährung erreicht hatte Stoffwechselversuche von BANSI aus der Hungerzeit ergaben daß bei allen *Kostformen unter 2000 Cal und 70 g Eiweiß stets eine* Eiweißeinschmelzung stattfindet Ein N Gleichgewicht wurde erst bei 2000 bis 2300 Cal und 80—90 g Eiweiß ein N Ansatz bei über 2300 Cal und 90—100 g Eiweiß also erstaunlich hohen Werten erzielt

Bei besonders hochgradig unterernährten Kranken ist schon seit FR MÜLLER (1889) und KLEMPERER (1889) bekannt daß sie selbst bei völlig ungenügender Calorienzufuhr nur wenig Körpereiweiß einschmelzen und manchmal sogar N ansetzen. Ein Kranker von FR MÜLLER mit 32 kg vermochte bei einer Calorienzufuhr von 765 Cal und 7 602 g N noch 1,7 g N zu retinieren (weitere Beispiele bei GRAFE) Diese Kranken gehörten sicher dem 2 Stadium an Auf die besonderen Verhältnisse bei der Ödemkrankheit die nicht notwendig mit schwerster Unterernährung einhergehen braucht wird zweckmäßig erst später (S 221) eingegangen Auch Fettsüchtige können manchmal trotz Unterernährung ihren Eiweißbestand erhalten

Der Übergang vom 1 zum 2 Stadium der Unterernährung geht allmählich vor sich indem bei gleichbleibender Unterernährung mit Calorien und Eiweiß die täglichen N Verluste immer mehr absinken bis zum Gleichgewichte oder zum Ansatz *Der Zeitpunkt an dem der Neutralpunkt erreicht wird ist individuell* sehr verschieden und hängt der Hauptsache nach wohl vom Fett und Eiweißbestande des Körpers ab

In dieses 2 Stadium gehören auch die N Ansätze in der Rekonvaleszenz nach schweren hochfiebrigen Infektionskrankheiten besonders Typhus und ungenügende Ernährung (vgl FR MÜLLER SVENSON u a)

Ferner seien die Untersuchungen von H VON HOESSLIN an unterernährten Kriegsgefangenen des ersten Weltkrieges erwähnt Er sah bei 1744 Cal und 62 g Roheiweiß eine N Retention von 12 6 g in 7 Tagen bei weiter sinkendem Körpergewicht bei 1928 Cal und 92 g Roheiweiß sogar einen N Ansatz von 42 g

O KESTNER fand bei unterernährten Hamburgern (40—48 5 kg) 1919 im Eppendorfer Krankenhaus schon bei *1400 Cal* und *9 4 g N* Retentionen *bis zu 6 8 g/Tag*

Das 3 Stadium mit erneutem Anstieg des N Umsatzes bei gleichzeitiger Steigerung der Gesamtoxydationen ist meines Wissens bisher nur 2mal beschrieben, und zwar aus ZUNTZs Laboratorium

Das eine Mal handelte es sich um den schon erwähnten Selbstversuch von LOEWY in seinem 2 Teil *Hier verlor er bei einer Calorienzufuhr von 1500—1800 Cal und 7—8 g resorbiertem N täglich 12 5—16 5 g N und befand sich demnach im Stadium des prämortalen Eiweißzerfalls* aber glücklicherweise noch im reversiblen Anfangsteil denn eine Butterzulage von 200 g drückte die N Ausscheidung im Harn auf 9 34 g herab

Ähnlich lagen die Dinge wahrscheinlich bei dem Hunde von ZUNTZ MORGULIS u DIAKOW der vorher nach 10 monatelanger Unterernährung *fast 50% seines* Gewichtes eingebüßt hatte Leider sind aber die Bestimmungen der N Bilanz lückenhaft

Systematische Untersuchungen über den *Kohlenhydratstoffwechsel bei Unterernährten* machte kürzlich GÜLZOW Er fand sehr häufig abnorm tiefe Blutzuckerwerte und bei Kh Belastung diabetische Kurven allerdings ohne Glykosurie Tatsächlich gibt es auch einen Hungerdiabetes

Der *Fettgehalt* im Serum hochgradig Unterernährter ist um etwa 60% von 690 mg % auf 427 mg % herabgesetzt

Das Verhalten des *Lipoidstoffwechsels* bei der Unterernährung ist bisher lediglich im Blute untersucht worden. Dabei ergab sich die merkwürdige Tatsache, daß der Cholesteringehalt weder im ganzen noch in seinen einzelnen Komponenten sicher herabgesetzt ist, während das Lecithin sowohl im Vollblut wie im Serum etwa um 40—50% (244 bzw. 147 mg% gegenüber 350 bzw. 202 mg%) vermindert ist (DONHARDT u. WODSACH). Hinsichtlich des Cholesterins ist die Frage aber wohl noch nicht spruchreif, da SCHETTLER u. SCHMIDT-THOMÉ in jahrelangen Vergleichsversuchen doch eine deutliche Abnahme fanden, die bei Männern ausgesprochener war als bei Frauen. Auch der *Magnesiumgehalt* (MELLINGHOFF) sowie der *Fermentgehalt* [Kathepsin und Pepsin (MERTEN)] sind deutlich vermindert.

Der *Einfluß der Nahrungsaufnahme auf den Stoffwechsel* des Unterernährten soll erst im Abschnitt über die Behandlung der Unterernährung und die sogenannten Mastkuren besprochen werden.

Dagegen muß an dieser Stelle noch auf die *Wirkung der Muskelarbeit* kurz eingegangen werden, da sie für die Beurteilung der Leistungsfähigkeit Unterernährter praktisch von einer gewissen Bedeutung ist. SCHNYDER sah bei einem abgemagerten Typhusrekonvaleszenten nach 3wöchigem Training noch einen bedeutend größeren Stoff- und Kraftverbrauch bei gleicher Arbeit als 2½ Monate später.

Bei SVENSONS *Rekonvaleszenten* war am JAQUETschen Steigapparat der Kraftaufwand um 20—50% größer als in der Norm; der Nutzeffekt besserte sich aber bei Wiederholung.

Überraschend war das Resultat bei LOEWY, der unter der Kriegskost besonders gelitten hatte. Zur gleichen Arbeitsleistung (Bergaufmarschieren auf einer Tretbahn) benötigte er trotz höheren Alters die gleiche Calorienproduktion wie 22 Jahre früher bei normaler Ernährung. ZUNTZ u. LOEWY erklären das wohl nicht ganz ausreichend mit der etwas anderen Versuchsanordnung. In den Arbeitsversuchen (Horizontalmärsche von 18—25 km bei ungünstigsten klimatischen Verhältnissen) an 3 jungen unterernährten Medizinern von JANSEN und ILZHÖFER fiel die außerordentlich lange Nachwirkung der Muskelanstrengung auf die Oxydationen auf, während der Eiweißumsatz sich kaum änderte.

Wieder anders war das Ergebnis der Arbeitsversuche bei BENEDICTS unterernährten Studenten. Hier wurde der Verbrauch für die gleiche Arbeitsleistung (10 km Gehen in der Tretmühle) mit zunehmender Unterernährung im Durchschnitt immer geringer. Dabei ist allerdings zu bedenken, daß die jungen Leute während der Unterernährung dauernd in sportlicher Übung blieben und daß die Arbeitsleistung relativ leicht und kurz war, so daß der den Nutzeffekt verschlechternde Ermüdungsfaktor kaum eine Rolle spielte. Die Verbesserung hängt wohl mit dem Verlust an Körpergewicht und der dadurch geringeren Abnahme der bei der Arbeit in Bewegung gesetzten Masse zusammen. Im übrigen war das Ergebnis nicht bei allen Studenten das gleiche, ein Beweis, wie stark individuelle und konstitutionelle Reaktionsweisen vor allem hinsichtlich Muskelökonomie und Ermüdbarkeit auch hier eine ausschlaggebende Rolle spielen. Weitere Angaben über die Arbeitsfähigkeit bei Unterernährung finden sich bei KRAUT sowie KRAUT u. LEHMANN.

Was soll man nun aus diesen allerdings sehr wenigen widersprechenden Versuchsergebnissen schließen? Meines Erachtens zweierlei: erstens, daß die Versuche unter so verschiedenen inneren und äußeren Bedingungen stattfanden, daß sie kaum miteinander verglichen werden können, und zweitens, daß der individuelle Faktor hier stärker ins Gewicht fällt als auf vielen anderen Gebieten des Stoffwechsels, so daß strenge Gesetzmäßigkeiten nicht vorliegen.

In keinem der bisherigen Versuche handelte es sich um langdauernde schwerste Arbeit, wie sie etwa im Bergbau oder von Landwirten in der Ernte geleistet wird.

Sie liefern daher zu der aktuellen Frage in welchem Umfange die Leistungsfähigkeit von Schwerarbeitern durch Unterernährung herabgesetzt wird leider keinen erheblichen brauchbaren Beitrag

Im allgemeinen wurde in der Unterernährungszeit nach dem zweiten Weltkriege von berufener Seite die Minderung der Arbeitsleistung im Bergbau und anderen ähnlich anstrengenden Betrieben auf etwa 40% geschätzt doch scheint es mir sehr fraglich ob daran allein die Unterernährung schuld ist Dafür war die Zahl anderer in Betracht kommender Faktoren viel zu groß

4 Anderweitige Auswirkungen der chronischen Unterernährung

Der Stoffwechsel ist bei seiner zentralen Bedeutung für den Organismus naturgemäß das wichtigste Gebiet auf dem die chronische Unterernährung sich äußert Ebenso selbstverständlich ist es aber auch daß sie kein einziges Organsystem und seine Leistungen unberührt und ungeschädigt läßt und daß sie sich auch in besonderer Weise auf Krankheiten auswirken kann

Als Hungerödem kann sie eine besondere noch keineswegs restlos geklärte Krankheitsform annehmen

Die Zahl der Arbeiten über Unterernährung besonders deutscher Autoren beträgt weit über 300 und ist kaum noch zu überblicken Sie betreffen in erster Linie die Heimkehrer aus russischer Kriegsgefangenschaft und Kz Lagern daneben aber waren in den ersten Nachkriegsjahren des zweiten Weltkrieges auch weite Teile der nicht zu diesen Kategorien gehörigen deutschen Bevölkerungskreise betroffen besonders in den Großstädten (vorab Hamburg und Berlin) ferner in der Ostzone Ausgezeichnete Monographien mit großem eigenen Beobachtungsgut haben BANSI BERNINO sowie HOTTINGER GSELL u Mitarb (Schweiz) 1948 herausgegeben Letztere bringen auch eine Geschichte der Hungerkrankheit seit den Tagen von Moses

Über ein besonders großes Beobachtungsmaterial von 12 156 Fällen verfügen SCHÖN u Mitarb Hier finden sich auch Literaturzusammenstellungen über einen großen Teil der bis 1950 erschienenen Arbeiten auf die im einzelnen verwiesen werden muß Meist decken sie sich in ihren Ergebnissen Bei den von SCHÖN u Mitarb untersuchten Personen handelte es sich in $^3/_4$ der Fälle um die sogenannte trockne Inanition im Rest um Ödemkranke Die darüber veröffentlichten 4 großen eingehenden Arbeiten der Göttinger Klinik befassen sich mit dem klinischen Bilde der Unterernährung (SCHÖN u HARTMANN) mit dem bereits besprochenen Grundumsatze (GÖBEL HARTMANN MERTENS) den Serumeiweißveränderungen Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit TAKATA Reaktion WELTMANN chem Coagulationsbande und Cadmiumsulfatreaktion (HARTMANN MERTENS u POLA) dem Mangel an Verdauungsfermenten und der Bedeutung der Serumeiweiße für den Fermentschwund (FUHRMANN HARTMANN MERTENS u POLA) Alle diese einschlägigen Fragen nebst früherer Literatur sind hier erschöpfend behandelt und sind in ihren Ergebnissen z T der folgenden Darstellung zugrunde gelegt

Den erschütterndsten Beitrag zur Frage der Hungerkrankheit liefert die in Deutschland anscheinend weitgehend unbekannte Monographie von APFELBAUM (1946)[1] über die Hungersnot im Warschauer Ghetto 1942 Sie umfaßt allein 43 000 Hungertodesfälle (!) von denen 3659 näher bearbeitet sind Interessant sind die Angaben daß in dieser furchtbaren Zeit außer Typhus und Tuberkulose andere Infektionskrankheiten kaum vorgekommen sind und daß diese wenn vorhanden wesentlich leichter verliefen als sonst Der Rheumatismus verschwand ganz und ausgesprochene Avitaminosen kamen nicht zur Beobachtung

[1] referiert Jl of Amer Med. Ass 140 36 (1949)

5 Das klinische Bild der sog trockenen Unterern ıhrung

Die wichtigste und allgemeinste Folge einer chronischen Unterernahrung ist die *Gewichtsabnahme*

Die Feststellung einer solchen Unterernahrung und ihrer Starke bietet im allgemeinen keine Schwierigkeiten da das Normalgewicht sich leicht errechnen laßt am einfachsten wie MORITZ u a es vorschlugen aus der Große indem von der in Zentimetern ausgedruckten Lange 100 abgezogen werden und der Differenz vert in kg als Normalgewicht gilt oder besser und richtiger unter Miteinbezie ung des Brustumfanges nach der Formel von BORNHARDT

$$\text{Normalgewicht} = \frac{\text{Körperlänge} \times \text{mittlerer Brustumfang}}{240}$$

e Brauchbarl eit dieser Formel ist bei Massenuntersuchungen in der amerikani schen Armee festgestellt Sehr zweckmäßig ist auch die folgende von BRUGSCH sowie von NOORDEN SALOMON empfohlene Tabelle von GARTNER doch gibt sie nach meiner Erfahrung fur Korperlangen uber 180 cm zu hohe Werte Bei Kom binationen mit Wasserretentionen versagt naturlich die Gewichtsbestimmung vollig Hier geht oft jede annahernde Schatzung fehl meist in dem Sinne daß nach Beseitigung des uberschussigen Wassers die Unterernahrung sich als viel starl erweist als vorher vermutet war Die Normalgewichtsberechnung mit Hilfe de sogenannten Pohrerindex wird meist abgelehnt und kommt hochstens fur eine. Altersbericht zwischen 9 und 29 Jahren in Betracht (Naheres bei LANG u RANKI (Z) S 64]

Man sieht daß die Werte der Tabelle bei mittleren Korperlangen (etwa 150—180 cm) gut mit den Formelberechnungen ubereinstimmen wahrend sie bei

Tabelle 48 *Tabell zu Bestimmung de Normalgewichte von* GARTNER

Körperlänge cm	Körpergewicht Männer kg	Körpergewicht Frauen kg	Körperlänge cm	Körpergewicht Männer kg	Körpergewicht Frauen kg
145		40 7	173	73 8	69 2
146		41 5	174	1	0 4
147		4 4	1	76 4	71 6
148		43 3	176	77 7	7 8
149		44 2	177	9 0	74 0
150	48 1	4 1	1 8	80 3	75 3
151	49 0	46 0	1 9	81 7	76 6
15	50 0	46 9	180	83 1	77 9
153	1 0	4 8	181	8 5	9 2
154	5 0	48 8	18	8 9	80 5
15	53 0	49 8	183	87 3	81 8
1 6	54 0	0 3	184	88 7	83 2
1 7	5 1	1 8	185	90 1	84 6
158	6	5 8	186	91 6	86 0
159	5 3	53 8	187	93 1	8 4
160	8 4	4 8	188	94 6	89 8
161	9 5	5 8	189	96 1	90
16	60 6	56 8	190	9 7	91 6
163	61 7	8	191	99 3	93 1
164	6 8	58 9	19	100 9	94 6
16	64 0	60 0	193	10	96 1
166	65	61 1	194	104 1	97 6
167	66 4	6	19	10 7	99 1
168	67 6	63 3	196	107 3	
169	68 8	64 4	197	108 9	
1 0	0 0	6 6	198	110 5	
1 1	71 2	66 9	199	11	
1	7 5	68 0	200	113 9	

sehr geringer und namentlich bei sehr großer Korperlange ziemlich stark davon ab weichen Die Zahlen beziehen sich auf Nacktgewicht nuchtern nach Entleerung von Blase und Mastdarm Wenn man die Leute vollbekleidet mit entleerten Taschen und ohne Straßenuberkleider wiegt so sind von dem ermittelten Gewicht abzuziehen bei Mannern im Sommer 3—4 kg im Winter 4—5 kg bei Frauen im Sommer 2—3 kg im Winter 3—4 kg

Zweckmaßig lassen sich drei Grade von Abmagerung unterscheiden

geringe Magerkeit	(Magerkeit I Grades)	bei Minusgewicht von	10—20%
mittlere	(II)	,	20—30%
starke	(III)		mehr als 30%

Mitte 1948 durften nach Schatzungen der Gesundheitsamter und anderen Angaben mindestens 10% der deutschen Bevolkerung der Gruppe II angehört haben Fur das in der Ernahrung noch einigermaßen gunstig gestellte Wurzburg mit seinen 64300 Einwohnern betrug ihre Zahl 0 9% im Okt 1947 im April 1948 aber bereits 2 7% In die Gruppe III gehorten wohl hochstens 5%

Nach Untersuchungen einer USA Regierungskommission von Spezialisten zur Ausarbeitung des Marshallplanes 1946 unter Staatssekretar Vorhees betrug in Westdeutschland der Gewichtsruckgang fur die mannliche Bevolkerung im Alter zwischen 20—30 Jahren — 10 8% (von 66 6 kg auf 59 4 kg) Im Fruhjahr 1948 war sie zum Stillstande gekommen Die amerikanischen Untersucher gingen dabei von der irrtumlichen Annahme aus daß der Normalverbraucher damals 1800 Cal erhielt *Tatsachlich waren es damals aber auf Karten nur 1275 Cal*

In dem großen Beobachtungsmaterial von 12 156 deutschen Kriegsgefangenen betrug das Durchschnittsgewicht 58 9 kg bei 1 72 m Croße Das entspricht einem Untergewicht von — 18 5% oder nach Ausschaltung der Ödemkranken — 20 bis — 22% In vielen Fallen waren die Gewichtsverluste wesentlich hoher bis zu — 44% als Maximum

Die klinischen Erscheinungsformen der Unterernahrung sind außerordentlich charakteristisch und wohl bekannt

Der mehr oder weniger weitgehende Schwund des Fettpolsters und die Abnahme der Muskulatur verandern Gestalt und Gesicht zumal da wo gleichzeitig Wasserverluste bestehen oft in hochgradiger Weise Runde Formen werden scharf und eckig Überall zeichnen sich durch die schlaffe dunne Haut die Knochen ab Wangen und Augenhohlen sinken ein Die Gesichtszuge werden schlaff der Blick mude und melancholisch Eine fast immer vorhandene Anamie entfarbt Wangen und Schleimhaute Die Muskulatur ist schlaff und hangt am Gesaß in Falten herunter Die Haut hat ihren normalen Turgor verloren ist schlaff dunn welk und faltig In 10 6% kommt es zu Hyperkeratosen mit lamellosen Verhornungen Infolge des oft hochgradigen Mangels an Seife wurde sie auch nicht genugend gereinigt und gepflegt sodaß sie zu Blutungen Rhagaden Dermatitiden und Dermatosen aller Art neigte Die Haare werden fruhzeitig grau und fallen vermehrt aus Nach BERTRAM nahmen die eitrigen Erkrankungen der Haut (Pyodermien Furunkel Karbunkel Panaritien usw) um das Zehnfache septische Allgemeininfektionen um etwa das Dreifache zu

Eine der haufigsten und allgemeinsten Begleiterscheinungen der chronischen Unterernahrung ist die Anamie Nach L HEILMEYER u a sanken in den Hungerjahren die Hamoglobinzahlen im Durchschnitt um 10—15% ab Die Anzahl der Erythrocyten hat nicht in gleichem Maße abgenommen so daß ein erniedrigter Farbeindex wie bei den meisten sekundären Anamien resultierte Frauen waren im allgemeinen starker betroffen als Manner Ursache ist sowohl Eiweiß wie Eisenmangel Die fruher fast ganz verschwundene Chlorose tauchte

wieder auf. Nach HEILMEYER trat auch die perniziöse Anämie häufiger in die Erscheinung als vor dem Kriege, was aber von anderer Seite bestritten wird. Im weißen Blutbilde ist eine Verschiebung nach der Seite der Lymphocyten eingetreten, doch ist diese nicht diagnostisch zu werten, weil eine Abnahme der polynucleären Leukocyten im Laufe der letzten Jahre in allen Ländern auch bei guter Ernährung beobachtet wurde (HEILMEYER). Bei der Unterernährung scheint sie nur häufiger und ausgesprochener als sonst zu sein. Hyperglobulien sah man seltener.

Hinsichtlich der Verhältnisse beim Knochenmark sei auf die Arbeit von F. TÜNNERHOFF sowie die neueste zusammenfassende Darstellung von L. HEILMEYER u. BEGEMANN verwiesen.

Interessanter als die morphologischen Verhältnisse im Blute ist die chemische Zusammensetzung der Blutflüssigkeit. Von dem Verhalten des Blutzuckers war schon die Rede (vgl. vor allem GÜLZOW).

Wichtiger sind die Verhältnisse hinsichtlich Menge und Zusammensetzung der Eiweißkörper (Zusammenfassendes in der ausgezeichneten Monographie von F. WUHRMANN u. Ch. WUNDERLY), da die Unterernährung ja in erster Linie ein Eiweißmangelschaden ist. Untersuchungen bei 230 Unterernährten der SCHÖNschen Klinik in Göttingen von HARTMANN, MERTENS, POLA zeigen, daß die Gesamtmenge des Serumeiweißes in der Regel, wenn auch durchaus nicht immer, vermindert ist. Bei den Albuminen fehlt die Abnahme fast nie und kann sehr beträchtlich sein, während die Globulinmenge normal oder erhöht ist. Wie aus der meist erhöhten Senkungsgeschwindigkeit der Erythrocythen hervorgeht, ist das Fibrinogen relativ oder absolut vermehrt.

Bei den Globulinen ist die α- und β-Fraktion häufiger, die γ-Fraktion seltener vermehrt. Die chemische Struktur der Plasmaproteide hinsichtlich des Gehalts an einzelnen Aminosäuren hat sich geändert (HERKEN u. LEMMER, LEMMER, GÜLZOW und SCHLICHT), indem die Mengen an exogenen Aminosäuren, besonders an Cystin und Arginin, geringer wurden, während Tyrosin und Tryptophan eher vermehrt sind (GÜLZOW u. SCHLICHT).

Den *Mineralstoffgehalt* des Blutes bei Hungerkranken untersuchte MELLINGHOFF. Der Serumkaliumgehalt erwies sich als normal, im Vollblute als erniedrigt. Die Serumcalciumwerte lagen tief. Der Kalium-Calciumquotient war fast immer erhöht.

Als Ausdruck eines allgemeinen *Magnesiummangels* und einen dadurch bedingten negativen Magnesiumbilanz findet man auch bei diesem Mineral oft eine Senkung des Blutspiegels.

Auch der *Cholesteringehalt* des Serums ist meist herabgesetzt (SCHETTLER u. SCHMIDT-THOMÉ).

Die *Körpertemperatur* ist normal oder erniedrigt, doch sind, außer bei alten Leuten, Werte unter 35,5—36,0° C rectal selten.

Infolge der herabgesetzten Vitalität und Widerstandsfähigkeit kommt es häufiger zu Anginen und Katarrhen. Auch die Pneumonien, und zwar fast ausschließlich die bronchopneumonischen Formen, sind erheblich häufiger geworden und neigen weit mehr als früher zu Komplikationen wie Pleuritis und Empyem. Typische lobäre Formen traten viel seltener auf. Die Fieberkurven verliefen vor allem bei älteren Leuten oft anders, weniger hoch, dafür aber protrahierter. Allerdings läßt sich oft schwer oder gar nicht entscheiden, was dabei auf Konto des unterernährten und weniger widerstandsfähigen Organismus und was auf Konto der modernen sehr wirksamen Therapie mit Sulfonamiden und vor allem der Antibiotica zu setzen ist. Über die Zahl der Todesfälle bei den Hungerpneumonien fehlen meines Wissens größere Statistiken.

Entgegen allen Erwartungen und Befürchtungen sind wir von großen Seuchen damals weitgehend verschont geblieben, vor allem von dem furchtbaren Würgengel Influenza der 1917—1920 ungeheure Opfer forderte Die Zahl der Todesfälle wurde damals in Deutschland auf 190000 geschätzt Die Grippeepidemie 1952/53 war zwar weit verbreitet aber gutartig und traf Menschen in wieder annähernd normalem Ernährungszustande

Natürlich waren hin und wieder in den verschiedensten Landstrichen kleinere Epidemien von Typhus Kinderlähmung Schlammfieber usw aufgetreten aber sie blieben meist eng umgrenzt und erloschen rasch Großer war nur die Typhus und Flecktyphusepidemie in Berlin und Norddeutschland nach Einmarsch der Russen. Sie umfaßte nach mir zugegangenen mündlichen Mitteilungen tausende von Fällen allein in Mecklenburg Sie war nach einigen Monaten im wesentlichen abgeklungen Die gefürchtete Ruhr ist fast ganz ausgeblieben dagegen starben im Sommer 1945 viele Kinder an schweren Enteritiden deren Ursache nicht ganz klar war

Bei dem Ausbleiben von größeren Epidemien läßt sich natürlich schwer entscheiden ob die allgemeine Widerstandsfähigkeit doch größer gewesen ist als allgemein angenommen oder ob es was ich eher glauben möchte ein sehr glücklicher Zufall war daß die Virulenz der Hauptseuchenerreger in diesen Hungerjahren nur eine sehr geringe war

Einer Seuche hat die Unterernährung ebenso wie im ersten Weltkriege gewaltigen Vorschub geleistet nämlich der *Tuberkulose* Sie hat nicht nur quantitativ in einem in einzelnen Ländern sehr verschiedenen Maß aber im ganzen etwa Vierfachen des Friedensstandes zugenommen sondern sie hat vielfach auch qualitativ ihren Charakter gegenüber dem Frieden geändert indem die bösartigen exsudativen Formen und akuten und perakuten Verlaufsarten wie im ersten Weltkriege prozentual höher beteiligt waren als früher

Wie wirkte sich die allgemeine chronische Unterernährung an den einzelnen Organsystemen aus?

Beginnen wir mit dem besonders häufig betroffenen *Verdauungskanal* Es ist kein Zweifel daß *Anginen* und *Katarrhe* ja selbst einfache Erkältungen zugenommen hatten wenn es darüber natürlich auch keine Statistiken gibt Caries Gingivitiden und Paradentosen sind wie jedem Zahnarzt bekannt häufiger gewesen Sie sind natürlich nicht allein der Unterernährung zur Last zu legen Auch die Zahnpflege hatte sehr gelitten ebenso wie die Aufmerksamkeit die die Menschen beginnenden Zahnerkrankungen zuwanden

Hinsichtlich des *Magens* stand die Herabsetzung der Pepsin Salzsäureproduktion im Vordergrund Nicht nur waren Hyperaciditäten seltener geworden sondern es ist auch bei sonst ganz Gesunden gehäuft zu Achylien gekommen die zum Teil einen histamin refraktären Charakter annahmen so daß BURGER mit Recht von einer Afermentie gesprochen hat BANSI fand unter 100 Fällen 51 mal Anacidität davon 20 mal ein histaminrefraktäres Verhalten

Die Magenentleerung war beschleunigt (SCHUBOTHE u SCHWANZ) Röntgenuntersuchungen vor allem von BERNING ergaben häufiger pathologische Befunde am Colon besonders im Sinne einer Atonie doch waren sie sehr wechselnd und uncharakteristisch

Unter diesen Umständen ist es leicht verständlich daß die *Ulcera* ventriculi und duodeni die in den ersten Kriegsjahren zugenommen hatten seltener geworden waren wenn das auch noch nicht durch größere Statistiken zu belegen ist Das gleiche gilt wohl auch für die Gastritis Die geringeren Anforderungen welche die unzureichende Kost an den Magen stellte mögen dabei mitgewirkt haben Magenblutungen sollen zugenommen haben

Auch das *Magencarcinom* scheint zuruckgegangen zu sein allerdings ist diese wichtige Frage heute noch nicht spruchreif da hier nur großere Statistiken maßgebend sind die auch die nachsten Jahre mit umfassen mussen Mit der Magenachylie ging oft eine Pankreasachylie Hand in Hand und wahrscheinlich gilt das auch fur die Darmfermente Anders ist die Haufung von Mangeldiarrhoen nicht nur bei der Ödemkrankheit sondern auch bei der trockenen Mangelkrankheit kaum zu erklaren Die Ausnutzung der Nahrung war schlechter geworden Infolge der fast ausschließlichen Kohlenhydratkost bildeten sich abnorme Gahrungsprozesse mit Meteorismus und Flatulenz Zum Teil war es eine echte Kohlenhydratgarungsdyspepsie mit Nachgarung im SCHMIDT STRASSBURGERschen Garungsrohrchen in anderen Fallen handelte es sich wohl um primare oder sekundare Enterocolitiden die allerdings meist ohne starkere im Stuhl nachweisbare Schleimmengen einhergingen In manchen Fallen kam es zu Blutungen Vielleicht spielten dabei auch abgesehen von der verminderten Fermentsekretion indirekte Ernahrungsstorungen der Darmwand eine Rolle Eine abnorme Bakterienflora wirkte dabei zweifellos oft mit Da diese Durchfalle manchmal auf Praparate des B Komplexes gut ansprachen mag eine hypovitaminotische Komponente hin und wieder mitgewirkt haben So bestanden auch gewisse Beziehungen zu Pellagra und Sprue

Als direkte mechanische Folge des Fettschwundes resultierte oft eine allgemeine oder partielle *Gastroenteroptose* Hernien konnten sich dabei bilden auch das Auftreten von Ileus war erleichtert

Die *Leber* war oft verkleinert und trotzdem wegen der manchmal gleichzeitig bestehenden *Ptose* zu fuhlen Leberpunktionen (v FALKENHAUSEN) ergaben meist weitgehenden aber nie totalen Glykogen und Fettschwund oft in ungleicher Anordnung merkwurdigerweise keine Hamosiderose Die Leberfunktionsprufungen deuteten meist auf erhebliche Schaden

Ob die schweren Hypoglykamien mit Absinken der Werte von 0 095% auf 0 065% die WIELE (zit bei BERTRAM) im Laufe eines Jahres bei der Bevolkerung des Ruhrgebietes beobachtet hat und als sehr therapieresistent befand der Leber zur Last gelegt werden durfen scheint mir noch nicht bewiesen Eine hypophysare Genese die BERTRAM annimmt kommt wohl weniger in Betracht

Parenchymerkrankungen der Leber waren haufiger als vor dem Kriege nach Erfahrungen der Dusseldorfer Klinik (SCHMENGLER) 1945—1947 doppelt so haufig wie 1934/35 Meist durfte es sich aber noch um Nachzugler oder Restzustande der großen Hepatitisepidemie 1942—1944 gehandelt haben Die Lebercirrhosen haben wenigstens in Unterfranken trotz erheblich verringerten Alkoholkonsums eher zugenommen Auch nach KALK leistet der Hunger dem Entstehen einer Lebercirrhose Vorschub

Gallensteinanfalle und *akute Cholecystitiden* haben sicher abgenommen Haufiger sah ich Kranke die ihre sonst gehauften Anfalle ganz verloren oder nur in ganz leichter Form vereinzelt wieder bekamen Ein gleiches wird auch bei Hungerkuren beobachtet KEUSENHOFF berichtete uber eine erhebliche Abnahme der Appendicitiden von 18 4% aller Operationen im Jahre 1936 auf 1 5% 1946 Es wird das von ihm mit der veranderten Darmflora durch die einseitige Kohlenhydraternahrung in Beziehung gebracht Ob es sich dabei nur um lokale Verhaltnisse oder um Allgemeinerscheinungen handelte vermag ich nicht zu entscheiden

Zu den neben den Magendarmkanal am haufigsten von der chronischen Unterernahrung geschadigten Organsystemen gehoren zweifellos *Herz* und *Kreislauf* Bei stark Abgemagerten wurde eine Hypotonie nur selten vermißt Die Durchschnittswerte lagen danach um etwa 20—30 mm Hg tiefer als in Norm fur das entsprechende Alter Im Einzelfalle ließ sich die Abnahme manchmal sehr gut von

Jahr zu Jahr verfolgen Wirkungen der Blutdrucksenkung die manchmal bis 60 mm Hg systol sogar betrugen waren als Zeichen einer Gehirnanamie sehr haufig Mattigkeit Leistungsunfahigkeit Schwindel Kopfschmerzen *Schwarzwerden vor den Augen* Neigung zu Ohnmachten und Kollapsen sowie am Herzen anginose Beschwerden traten auf Die oft aber keineswegs regelmaßig bestehende Bradykardie eventuell bis zu Werten von 30—40/min ohne Überleitungsstorungen begunstigte das Auftreten dieser Symptome Sympathol Suprarenin Veritol Effortil usw halfen gewohnlich nur vorbeugend Statt Bradykardien fanden sich vor allem bei Frauen haufig Tachykardien

Der elektrokardiographische Befund pflegt bei vorher Kreislaufgesunden in der Regel normal zu sein nur die T Zacken waren in etwa 40% abgeflacht [BERNING (Z) ROSINSKI u a] Ob Myokardschaden und sonstige Veranderungen im EKG wirklich der Unterernahrung zur Last gelegt werden mussen ist schwer zu entscheiden

Ob Apoplexien und Myokardinfarkte abgenommen haben vermag ich nicht zu beurteilen Da hier sehr oft psychische Faktoren und Überanstregungen eine auslosende Rolle spielen so ruckt der Unterernahrungsfaktor manchmal in die zweite Linie

Die Organe die bei der Unterernahrung am wenigsten betroffen werden sind die *Nieren Anomalien der Wasserausscheidung wie Polyurien Pollakisurien* und Nykturien sind zwar angesichts des oft vermehrten Wasserreichtums der Nahrung recht haufig Sie sind aber extrarenaler Natur und zum Teil auch durch Reizerscheinungen der Blase bedingt Aufsteigende Entzundungen der Harnwege scheinen bei alteren Mannern zugenommen zu haben angeblich auch Paranephritiden eitriger Art

Oft war das *Inkretsystem* geschadigt meist wohl im ganzen manchmal aber nur in einzelnen Gebieten Es ist das verstandlich da die *Hormonbildung* infolge des Fehlens lebenswichtiger Aminosauren leiden muß Die Inkretdrusen schrumpfen das spezifische Parenchym wird atrophisch bei den Nebennieren schwindet das Fett

Bei der *Schilddruse* wirkte sich das insofern oft gunstig aus als der Hyperthyreoidismus und vor allem der M BASEDOW wie schon im ersten Weltkriege auch bei der Unterernahrung des 2 und hinterher sehr stark abgenommen haben Andererseits scheint das sonst seltene Myxodem mit sehr starken Grundumsatzerniedrigungen haufiger geworden zu sein

Die manchmal vorhandene Leistungsschwache der *Nebennieren* außert sich in den bekannten Symptomen der Adynamie Hypotonie und der Durchfalle Alle drei wurden schon mit ganz anderer Genese als M ADDISON erwahnt Tatsachlich laßt es sich auch nicht entscheiden welche im Einzelfalle vorliegt sicher ist nur daß die ursachlichen Faktoren in Kombination eine verstarkte Wirkung haben Manchmal laßt sich der Hauptfaktor ex juvantibus z B durch Cortison das bei der Phosphorylierung in der Darmwand die entscheidende Rolle spielt eruieren Auch morphologische Veranderungen an der Nebennierenrinde wurden von KLOSS u a gefunden

Die sehr seltenen Pigmentierungen sind auch nicht eindeutig da sie sowohl durch primare Nebennierenmarkschwache wie durch primares Fehlen von Nicotinsaure bedingt sein konnen Da die Pigmentanomalie die gleiche ist laßt sich eine sichere Entscheidung nur treffen wenn noch andere *Pellagrasymptome* vorliegen oder Nicotinsaure wirksam ist

Am starksten sind vielleicht die durch Unterernahrung bedingten Ausfallserscheinungen bei den *Keimdrusen* Beim Manne ist es die Herabsetzung der Potenz bei Frauen Amenorrhoe und Unfruchtbarkeit sowie Nachlassen der Still

fähigkeit (KLEBANOW u. a.). Dabei läßt es sich natürlich schwer entscheiden, ob es sich um ein primäres oder sekundär hypophysäres Versagen handelt. In Betracht käme auch noch ein Vitamin-E-Mangel, obwohl der Nachweis der Unentbehrlichkeit für den Menschen noch nicht bewiesen ist und die therapeutischen Erfolge des α-Tokopherol stark umstritten sind. Ob in dem klinischen Bilde der kachektischen Unterernährung auch Züge hypophysärer Insuffizienz vorhanden sind, ist durchaus möglich, aber sehr schwer zu entscheiden. Jedenfalls geht BERTRAM meines Erachtens zu weit, wenn er den schweren Unterernährungsstatus als eine abortive Form der SIMMONDSschen Kachexie betrachtet. Dazu wäre man erst berechtigt, wenn bei hochgradig Unterernährten oder Ödemkranken histologische Veränderungen an dem Hypophysenvorderlappen mit einer gewissen Regelmäßigkeit zu finden wären, was aber keineswegs der Fall war.

Zuckerbelastungskurven von GÜLZOW zeigen, daß auch die Insulinbildung bzw. -mobilisierung bei der chronischen Unterernährung leiden kann, indem es zu hyperglykämisch-diabetischen Reaktionen kommen kann, die mit der Wiederauffütterung zurückgehen und einem leichten Hyperinsulinismus Platz machen.

Die chronische Unterernährung schmilzt nicht nur das Fett bis zu 95% ein, sondern in hohem Grade auch das Muskeleiweiß. Zwar spricht nichts dafür, daß *Muskelfasern* zerfallen, wohl aber schrumpfen sie erheblich. Es kommt dabei zu einer zunehmenden Adynamie. Diese war eine der Hauptursachen des rapiden Absinkens der körperlichen Arbeitsleistung in den Hungerjahren. Im Ruhrbergbau wurde die Leistungsfähigkeit im Winter 1946/47 noch auf 50—80% der Friedensnorm geschätzt, im Frühjahr 1949 sank sie weiter auf 20—60%.

Natürlich ist die körperliche Leistungsfähigkeit nicht nur eine Funktion der Muskelbeschaffenheit, sondern ein sehr komplizierter Effekt des psycho-physischen Gesamtorganismus. Herz- und Kreislaufbeschaffenheit ist dabei ebenso beteiligt wie psychisch-moralische Verfassung.

Daß auch die *Knochen* leiden, ist selbstverständlich. Denn auch ihre Substanz wird abgebaut zum Teil auf hormonaler Grundlage. Es kann zu den schon aus dem ersten Weltkriege wohlbekannten Hungerosteopathien (LOOSER) besonders Osteoporose und Osteomalacie mit der Neigung zu Verkrümmungen besonders der Wirbelsäule und sogar zu Frakturen kommen (vgl. vor allem KLOTZBÜCHER u. DOLICHO). Die Schenkelhalsfrakturen waren 1946 an der Leipziger chirurgischen Klinik 10mal so häufig wie vor 1935. Bei Röntgenaufnahmen der Wirbelsäule fiel immer die Unschärfe der Konturen und die Rarifizierung der Spongiosa auch bei nicht eigentlich Kranken auf.

Schließlich seien noch die Ausfallserscheinungen auf *nervös-psychischem Gebiete* erwähnt.

Die Frage der Hunger-Polyneuritis ist umstritten. Wenn man eine solche überhaupt anerkennen will, so ist festzustellen, daß sie fast ausschließlich auf die sensible Sphäre sich beschränkt (vgl. z. B. SCHÄFER). Schwere neurologische Symptome beschrieben WALTERS u. Mitarb. bei kriegsgefangenen Indern.

Sehr charakteristisch und selten ganz fehlend sind die Auswirkungen hochgradiger langdauernder Unterernährung in der *psychischen Sphäre*, über die im Minnesotaexperiment KEYS u. Mitarb. zuletzt eingehende Studien mitgeteilt haben [Ergebnisse zum Teil wörtlich zitiert bei LANG u. RANKE (Z) S. 75]. Die Stimmungslage ist überwiegend depressiv, wozu natürlich oft auch Sorgen, Nöte und Schwierigkeiten anderer Art beitragen. Konzentrationsfähigkeit und vor allem Gedächtnis leiden oft schwer nicht nur bei alten, sondern auch bei jungen Menschen. Schwer betroffen sind vor allem die Geistesarbeiter. Mut, Initiative und Entschlußkraft sinken, so daß die Menschen oft stumpf und apathisch werden.

Trotzdem fehlen meist sichere Anzeichen einer intellektuellen Unfahigkeit (Denkfahigkeit Rechenfahigkeit usw)

Viele Dystrophiker werden reizbar und charakterlich sehr schwierig zumal wenn ein ungunstiges außeres Milieu hinzukommt Fast alle werden krasse Egoisten und ihr Denken kreist meist nur um Fragen der Ernahrung selbst dann wenn ihr Appetit darniederliegt

Ursache aller dieser Beeintrachtigungen ist wohl weniger der Mangel an Eiweiß als an *Gehirnlipoiden* *Zum Teil konnen diese aus anderen Fetten vom* Korper aufgebaut werden andere wie das Lecithin kann der Organismus selbst nicht bilden wenn ihm nicht die genugenden Bausteine vor allem das Cholin, zur Verfugung stehen

Bei der allgemeinen calorischen Unterernahrung ist meist auch ein *Vitamindefizit* unvermeidlich besonders an den fettloslichen Vitaminen Beim Hunger tritt es noch nicht in die Erscheinung dafur ist die Zeit zu kurz Bei der Große des Menschen und seiner Anpassungsfahigkeit kann es sich auch bei starker Unterernahrung erst nach mehreren Monaten auswirken vor allem dann wenn chronische Durchfalle bestehen

Soweit bisher Untersuchungen vorliegen kann es vor allem zu einer leichten A Hypovitaminose kommen die sich in einer Verminderung der Dunkeladaption und Einengung des Gesichtsfeldes fur Farben zu erkennen gibt

Unsicherer dagegen sind B Mangelstorungen Das spater noch zu besprechende Hungerodem hat in der Hauptsache sicher nichts mit dem Beriberiodem zu tun wenn auch in einzelnen Fallen vielleicht ein B_1 Mangel daran mitbeteiligt ist Im allgemeinen wirkt Aneurin hier nicht Die schon erwahnten polyneuritischen Storungen mochte z B HEILMEYER auf einen B Mangel zuruckfuhren Die Schwache der Beine der unsichere Gang und eventuell Gleichgewichtsstorungen mit Sensibilitatsstorungen und Reflexverlust sind Zeichen allgemeiner Erschopfung und partieller Gehirnunterernährung und werden durch Aneurin nur zum Teil gebessert

Im ubrigen muß man gerade bei B_1 Praparaten mit der Diagnose ex juvantibus sehr vorsichtig sein da sie manchmal auch bei Neuritiden die sicher nichts mit B_1 Mangel zu tun haben wirksam sind

Die Neigung mancher Unterernahrter zu Blutungen konnte man auf einen *C Mangel* zuruckfuhren Aber erstens findet man das Symptom nur sehr selten und meist unabhangig von der Starke der Abmagerung im allgemeinen auch nur bei Menschen die auch in Zeiten ganz normaler Ernahrung leicht blaue Flecken und Zahnfleischblutungen bekommen vor allem aber ist nach meinen Erfahrungen die Ascorbinsaure fast stets ohne Einfluß auf diese hamorrhagische Diathese

Die noch umstrittene Frage der D Avitaminosen der Rachitis bei allgemeiner Unterernahrung soll erst spater erortert werden Im ganzen ist festzustellen daß ausgesprochene Avitaminosen großte Paritaten sind Am eindrucksvollsten geht das aus den auf S 210 erwahnten Untersuchungen von APFELBAUM bei der furchtbaren Hungersnot 1942 im Ghetto von Warschau hervor

Von *Spatfolgen* der einfachen Mangelernahrung seien noch Beobachtungen uber Spatfettsucht zum Teil mit Ödemen bei Frauen zwischen 45—65 Jahren von H KALK erwahnt Sie werden auf hypophysare Fehlsteuerung zuruckgefuhrt

Eine Sonderfrage betrifft die *Wirkung der Unterernahrung auf bereits vorhandene Krankheiten* (vgl dazu GRAFE HUMMEL und HIRSCHER) Der Einfluß kann hier manchmal recht gunstig sein Im wesentlichen handelt es sich dabei um solche Krankheiten bei denen auch Hungerkuren mit Erfolg durchgefuhrt werden

An der Spitze steht hier die *Fettsucht* Schon im ersten Weltkrieg sah ich Adipose die 90—100 kg an Gewicht verloren hatten und das als sehr wohltatig empfanden

Das gleiche gilt fur manche Diabetiker und Gichtiker Weiter sind zu nennen die leichten Formen des *Hyperthyreoidismus* wahrend der schwere klassische Basedow meist ungunstig beeinflußt wird Die Insuffizienzen der Schilddrusen dagegen verschlechtern sich vor allem gilt das fur das Myxodem den M Addison und die Tetanie deren Anfalle oft zunehmen Überfunktionszustande der Hypophyse wie M Cushing und Akromegalie fahren bei der Unterernahrung meist gut

Unter den *Kreislaufkrankheiten* reagieren die Herzinsuffizienzen gleichviel welcher Genese im allgemeinen gunstig vorausgesetzt daß sie nicht schon unterernahrt sind In anderen Fallen nehmen die Transudate zu nach v Falkenhausen sogar um das Dreifache Es entspricht das der oft bestehenden hydrophilen Tendenz des unterernahrten Organismus Hypertonien verhalten sich wie schon erwahnt verschieden essentielle Hypertonien werden oft gunstig Arteriosklerosen wechselnd renale Formen eher ungunstig beeinflußt Bei den Nieren Erkrankungen bestehen gleichfalls Unterschiede Die Nephrosen mit ihren großen Eiweißverlusten fahren am schlechtesten Nephrosklerosen konnen sich bessern die Glomerulonephritiden besonders die akuten Formen werden meist gunstig beeinflußt

Ahnlich wie die Hungerkuren wirkt auch die Unterernahrung oft ausgezeichnet auf *Rheumatismus Arthritiden und Arthrosen* mit Ausnahme der gonnorhoischen tuberculosen und vielfach auch der neuropathischen Formen Nach Appelbau schwand der nicht anatomisch veranderte Rheumatismus im hungernden Ghett in Warschau vollig Es handelt sich bei den organischen Gelenkveranderungen anscheinend nicht nur um wunschenswerte Entlastungen der Gelenke besonders der unteren Extremitat durch starke Gewichtsabnahmen sondern auch um unbekannte Faktoren die man mit dem Verlegenheitswert Umstimmung zu bezeichnen pflegt

Gerade auf diesem Gebiete leistet aber die Hungerkur oft mehr als die chronische Unterernahrung

Auch bei *Magendarmerkrankungen* wirkt sich die chronische Unterernahrung oft gunstig aus Ulcera rezidivieren vielfach seltener wenn auch die schweren akuten Blutungen nach der Statistik des Barmbeker Krankenhauses von von Falkenhausen u a anscheinend erheblich zugenommen haben (von 0 45 % der Aufnahmen 1938/39 auf 1 2 im Jahre 1945/46)

Chronische Hepatitiden werden verschieden beeinflußt Wahrend ein maßiger Grad von Unterernahrung offenbar nicht ungunstig ist werden hohere von Leberkranken schlecht vertragen was neben dem hochgradigen Eiweißmangel der Nahrung vielleicht mit der von Pick u Hashimoto beim Hungertiere gefundenen verstarkten vitalen Autolyse der Leber zusammenhangt

Steinanfalle haben bei cholecystopathischen Kranken zweifellos abgenommen dagegen sollen Cholecystitiden leichter und haufiger in die eitrige und gangranose Form ubergehen (von Falkenhausen)

Daß die Unterernahrung akute und chronische Infektionskrankheiten zumal die Tuberkulose sehr ungunstig beeinflußt bedarf kaum noch einer besonderen Erwahnung

Unter den *Nervenkrankheiten* haben Neuralgien Migrane Ischias und Epilepsie manchmal einen Vorteil von der Unterernahrung alle anderen Nervenkrankheiten reagieren gewohnlich weder positiv noch negativ Depressionen werden naturlich in der Regel verstarkt

Allergische Krankheiten verliefen manchmal milder Insbesondere galt das fur das Asthma hinsichtlich Starke und Haufigkeit der Anfalle

Der tragische Endeffekt einer chronischen Ernahrungskrise außert sich in der *Mortalitat* die naturlich auch von anderen Faktoren abhangig ist Großere

aufgeteilte Mortalitätsstatistiken sind mir nicht bekannt. Bisher ist nur eine mitgeteilt (KUNTZE u. PAROW) aus BANSIS Abteilung. Danach starben im *Allgemeinen* Krankenhause St. Georg sowie in der Heil- und Pflegeanstalt Hamburg Langenhorn in der Zeit von Anfang 1946 bis Juli 1947 von 1944 Mangelernährten 58 = 6,1%. 165 litten an Hungerödem, das Verhältnis der Männer zu Frauen war 100 : 168.

In der Gesamtmortalität für die Großstadt, die ganz besonders schwer unter der Unterernährung gelitten hat, nämlich Hamburg, wirken sich diese Hungertodesfälle kaum aus. Nach den von BERTRAM eingeholten Angaben des Hamburger Statistischen Amtes ist die Mortalität von 12‰ im Jahre 1938 nur auf 14,7‰ im Jahre 1947, d. h. nur um rund 20% angestiegen. Diese relativ günstigen Zahlen sind wohl im wesentlichen durch das Fehlen von Seuchen, wie der Influenza, die im ersten Weltkriege Hunderttausende dahinraffte, zu erklären. Auch in Frankfurt a. M., das weniger von Unterernährung betroffen war, stieg die Mortalität nur von 10,6‰ 1933 auf 13,5‰ 1946 (CRAMER-BADONI).

Erstaunlich günstig sind die von KRIEGER veröffentlichten Mortalitätszahlen des Bayerischen Statistischen Landesamtes. Ein sehr hoher Anstieg mit einer Spitze im April findet sich nur 1945, schon 1946 liegen die Zahlen mit 13‰ nur wenig über den Werten für 1938, 1947 sogar darunter mit einem in Bayern noch nie beobachteten Tiefpunkt von 11,9‰. *Noch niedriger als in Bayern waren 1946* mit minimal 9,2‰ die Zahlen für Nordrhein-Westfalen, während im gleichen Jahre Berlin eine Mortalität von 41,5‰ hatte. Die Ursachen der erstaunlich geringen Mortalität in Bayern und Nordrhein-Westfalen im Jahre 1947 sind Vorwegnahme der Sterblichkeit in den Jahren 1940—45 mit 17,5‰ durch direkte Kriegseinwirkungen, die günstige Witterung, das Fehlen von Seuchen, Fortfall von Todesfällen durch zu üppiges Leben, Nicotin, Alkohol usw. sowie die Kranken-zulagen, die in Bayern 6,7% der Bevölkerung bekamen.

Unter diesen Umständen kam der Tod durch Verhungern und Unterernährung in der Gesamtmortalität nicht zum Ausdruck. Auch enthalten m. W. die betreffenden Statistiken dafür keine besondere Rubrik.

Zum Schluß muß noch kurz auf die *Obduktionsbefunde* von an Hungerkachexie Gestorbenen eingegangen werden. Sektionsbefunde liegen aus dem 1. Weltkriege von OBERNDORFER, MATTHIAS, PALTAUF, FRYM und LUBARSCH (dort auch Lit.) aus der letzten Hungerzeit nur aus mehreren Hamburger Krankenhäusern sowie Berlin vor. Sie beziehen sich, ohne daß eine Trennung möglich ist, nicht nur auf die trockene Hungerkachexie, sondern auch auf die Ödemkrankheit. So berichtet W. SELBERG unter 1200 Sektionen über 33 Fälle, von denen nur 7 unkompliziert waren, während die anderen interkurrente Krankheiten aufwiesen. Im St. Georg Krankenhause waren es unter 2300 Sektionen 36 Fälle, von denen aber auch nur bei 13 der Tod allein auf den Hunger zurückzuführen war [HEINE, zit. bei BERTRAM (Z)]. In einem anderen Krankenhause Hamburgs, in dem auch viele alte hinfällige Leute aus Hilfskrankenhäusern seziert wurden, betrug die Zahl der *reinen Hungertodesfälle* 82 unter 1310 Sektionen [BANIECKI, zit. bei BANSI (Z)]. Natürlich geben diese Zahlen keinen zuverlässigen Anhaltspunkt dafür, wie viele Menschen im ganzen in dem besonders schlecht versorgten Hamburg dem Hunger erlagen, da die meisten wohl zu Hause starben. In der besser versorgten amerikanischen Zone ist ihre Zahl wohl niedriger. Aus Berlin und der Ostzone liegen aus verständlichen Gründen bisher keine größeren Angaben vor (vgl. OBERZIER). *Über Schweizer Beobachtungen berichtet* UEHL. Von der erschütternd hohen Zahl von 43000 Todesfällen an Hunger im Warschauer Ghetto 1942 von APFELBAUM war schon die Rede. Bei den Verhungerten betrug die prozentuale Abnahme des Körpergewichtes etwa 30—39%, des Fettgewebes 90—92%, der Muskulatur 30—35%, der Leber 27—30%, der Milz 15%, des

Herzens 18% der Nieren 11% wahrend Skelet und Gehirngewichte ziemlich unverandert blieben Verglichen mit den Gewichtsverlusten des Herzens von 32 2 % bei verhungerten Tieren sind die Werte beim Menschen fur das Herz auffallend niedrig was vielleicht damit zusammenhangt daß wegen oft vorhandener Ödeme die Zahlen Minimalwerte sind und die Kranken nur relativ kurz (im Durchschnitt knapp 2 Wochen) im Krankenhaus sich befanden Bei kachektischen lange Bettlagerigen sind die Zahlen fur das Herz meist erheblich hoher Am Herzen fallt eine hydropische Degeneration der Muskelfasern auf wobei das Reizleitungssystem meist frei bleibt Die Gefaße und Capillaren sind ahnlich wie bei den Hungertieren meist stark erweitert sehr haufig sind kleinere Blutungen

Daß die intracellular gelagerten Nahrstoffe wie Eiweiß Glykogen und Fett stark verringert waren ist selbstverstandlich

Überraschend waren sehr starke Pigmentierungen in vielen Organen und Geweben besonders Muskulatur Leber Milz Lymphdrusen und Darm Es handelte sich dabei um Hamosiderin aus dem Blut Myosiderin aus dem Muskeleiweiß (Myoglobin) Lipophysin und Melanin Die Inkretdrusen waren oft atrophisch in den Nebennieren fiel der Lipoidreichtum auf Von sonstigen Befunden seien noch Knochenatrophien mit Frakturneigung ferner noch frische aufsteigende Harninfektionen und tuberculose Aussaaten erwahnt Wahrend es sich 1919 mehr um eine Kombination von Entkalkung (Osteomalacie) und lacunare Resorption (Osteoporose) handelt stand in den letzten Hungerjahren die letztere ganz im Vordergrunde

SELBERG weist darauf hin daß leptosome Manner ganz besonders fur Hungerschaden pradestiniert sind

Im großen und ganzen ist das Bild also ziemlich das gleiche wie es schon gegen Ende des ersten Weltkrieges und hinterher von den vorher genannten Autoren beobachtet wurde

Nach 18 Monaten spatestens waren nach den umfassenden Untersuchungen von E MUNDT u H ODENTHAL bei 453 stark unterernahrten Industriearbeitern leichte Mangelerscheinungen bei normaler Ernahrung wieder zuruckgebildet (weitere Angaben bei BANSI (Z) S 66ff)

III Die Hungerödemkrankheit

Im vorigen Abschnitte wurde das klinische Bild der sogenannten trockenen Mangelernahrung und seiner Komplikationen kurz gezeichnet Nicht jede Unterernahrung bedeutet eine Krankheit Viele Menschen besonders Frauen sind schon in Zeiten ganz normaler Ernahrung und bei annahernd normaler Nahrungsaufnahme untergewichtig und fuhlen sich wohl dabei Wann wird Untergewicht als solches zur Krankheit? Wohl nur dann wenn dadurch Wohlbefinden und Leistungsfahigkeit herabgesetzt werden Das ist gewohnlich nur bei starkeren Gewichtsverlusten der Fall Der Grenzwert liegt individuell außerordentlich verschieden Es ist immer zu bedenken daß das Gewicht allein nicht entscheidend fur Gesundheitsgefuhl und Arbeitskraft ist Beides kann in wechselndem Maße auch unter einer ungeheuren korperlichen und seelischen Belastung durch die Notzeiten auch auf ganz anderen Gebieten als denen der Nahrungsbeschaffenheit leiden

Stets aber liegt eine ausgesprochene Krankheit vor wenn die chronische Unterernahrung zu Ödemen fuhrt Im allgemeinen kommt es dazu nur bei besonders hochgradigen Gewebseinschmelzungen und dabei auch nur ausnahmsweise Nach den umfassenden Untersuchungen von GILLMANN an 100 000 Unterernahrten in

Der Grundumsatz ist erniedrigt (VENKATACHALAM u. Mitarb.). Von *innersekretorischen Störungen* seien Abnahme von Libido und Potenz beim Manne und Amenorrhoe bei der Frau, die unter gleichen Ernährungsbedingungen merkwürdigerweise weit seltener erkrankt, erwähnt (KLEBANOW u. a.). Niemals erkranken in unkomplizierten Fällen die Nieren, abgesehen von einer Nephroptose, die wie die gleichfalls häufige Hepatoptose rein mechanisch durch Fettpolsterschwund zu erklären ist. Auch feinere Funktionsproben weisen in der Regel keine Schädigungen auf. Im Gegensatz zum Menschen kommt es bei der experimentellen Rattenödemkrankheit zu deutlichen Schädigungen (HELLER u. DICKER) nicht nur funktionell, sondern auch histologisch (Nekrosen und Calcifizierungen der Tubuli bei intaktem Glomerulus).

Im Vorstadium der Krankheit besteht manchmal beim Menschen ein labiles Wassergleichgewicht, das im VOLHARDschen Wasserversuch in einer abnorm raschen und oft überschießenden Diurese in die Erscheinung tritt. Dabei handelt es sich aber um extrarenale Einflüsse. Auch patholgisch-anatomisch werden die Nieren in unkomplizierten Fällen frei befunden.

Erscheinungen von seiten des *Nervensystems* sind große Seltenheiten. Gehäuft kamen sie anscheinend nur nach DENNY-BROWN in einem Gefangenenlager in Indien (3667 Fälle von Hungerödem) vor. Paraesthesiehäufung fand E. L. SCHÄFER. Sie beschränkten sich auf geringe Paraesthesien an den Beinen mit Reflexabschwächungen. Das ist wichtig gegenüber der hydropischen Form der Beri-Beri. Zwar sind vereinzelt, so von MAASE u. ZONDEK (Z), Polyneuritiden mit Paresen und Reflexverlust beschrieben, doch ist es sehr fraglich, ob sie mit der Ödemkrankheit in einem direkten kausalen Zusammenhange stehen. Meist dürfte es sich dabei um eine komplizierende B_1-Hypovitaminose handeln, die als Folge der oft außerordentlich starken Darmerscheinungen mit den hochgradigen Resorptionsstörungen leicht verständlich ist.

Über gehäufte Sehstörungen berichteten W. FRIMANN u. MAGUN. Die oft gefundenen Herabsetzungen der groben Kraft haben fast immer eine muskuläre Genese. Die Muskeln sind in der Regel sehr schlaff und atrophisch, was sich in der Entstehung des idiomuskulären Wulstes bei Beklopfen mit dem Perkussionshammer an nicht vom Ödem betroffenen Körperstellen zu erkennen gibt. Nach BANSI (Z) ist Dauer und Stärke der Kontraktionswelle geradezu eine Funktion des Grades der trophischen Allgemeinstörung. Die Veränderungen am Knochensysteme sind die gleichen wie bei der trockenen Mangelernährung (KLOTZBÜCHER u. DALICHO, BARTELHEIMER).

Auf *psychischem Gebiete* sind oft Veränderungen da. Die Stimmung der meisten Kranken ist sehr depressiv oder apathisch, nur bei Heimkehrern aus Gefangenenlagern besteht oft Euphorie.

Die Depression kann bei älteren Leuten sich bis zum Selbstmord steigern [BANSI (Z)]. Psychotische Zustände mit Halluzinationen, Verwirrungszuständen, Stuporen und Amenz wurden auch dieses Mal wieder beobachtet. Da sie auch bei besserer Ernährung oft nicht abklingen, war in solchen Fällen die Ödemkrankheit nur die Auslösung des endogen konstitutionellen Leidens.

Hinsichtlich der *Blutbefunde* soll an dieser Stelle nur auf das Hämoglobin und die morphologischen Veränderungen eingegangen werden, die sehr viel wichtigeren chemischen sollen erst im Zusammenhang mit der Pathogenese besprochen werden.

Eine sekundäre Anämie ist oft, aber keineswegs immer vorhanden (vgl. z. B. KOCH u. LÜBBERS sowie BERNING). Sie nimmt nur sehr selten größere Ausmaße an. Die $2^1/_2$ Millionenzahl der Erythrocyten und 40% Hämoglobin wird nur sehr selten unterschritten. Es sind aber infolge zeitweiser Bluteindickung auch abnorm hohe Zahlen bis 6 Millionen Erythrocyten und 120% Hb beschrieben (JACOBSTAL), wie überhaupt die Angaben in beiden Punkten außerordentlich differieren. Das weiße

Blutbild ist fast immer normal eine gewisse Leukopenie und Lymphocytose liegt gewohnlich innerhalb der heute noch normalen Grenzen Starkere Leukocytosen gibt es nur bei Komplikationen (Einzelheiten bei HEILMEYER u BÜRMANN)

Im Gegensatz zum trockenen Hunger sind Osteopathien bei der Ödemkrankheit relativ selten naturlich kann zu bereits bestehenden manchmal eine Ödemkrankheit sich hinzugesellen

Überblickt man die klinische Symptomatologie dieser Krankheit im ganzen so scheint es kaum notig in das vom ersten Weltkriege her bekannte Bild noch wesentlich neue Zuge einzuzeichnen

2 Der weitere Verlauf der Krankheit und die Prognose

Stets trifft die Krankheit einen stark unterernahrten Organismus doch bestehen wie schon erwahnt keine gesetzmaßigen Beziehungen zwischen Starke des Gewichtsverlustes und Auftreten von Ödemen wie es uberhaupt bemerkenswert ist daß unter gleich starken Unterernahrungsverhaltnissen und gleichen außeren Lebensbedingungen immer nur ein Teil der Hungernden von der Krankheit befallen ist Ganz vereinzelt kann es sogar vorkommen daß bei Gewichten die nur wenig unter dem Durchschnitt der Norm liegen Ödeme sich einstellen wenn große Abnahmen schon vorausgegangen waren

Die Ödeme konnen manchmal nach einer gewissen Aura schlagartig einsetzen meist entwickeln sie sich langsam oft in Schuben bei deren Auslosung auch psychische Faktoren vor allem plotzliche heftige Erregungen eine Rolle spielen konnen

Anfangs besitzen die Kranken noch eine erhebliche Leistungsfahigkeit Je mehr aber das Wasser steigt um so großer wird die Hinfalligkeit vor allem dann wenn erschopfende Durchfalle einsetzen und die Unterernahrung dadurch noch weiter sich verstarkt Mit guter Pflege und Einsetzen einer entsprechenden Ernahrungsbehandlung konnen die Ödeme oft in wenigen Tagen verschwinden Vielfach aber dauert es Wochen und Monate bis die letzten Reste verschwunden sind Man kann fast sagen ihr Verschwinden dauert so lange wie sie in erheblicher Starke bestanden haben So kenne ich Kranke die bei glanzender Ernahrung in gut versorgten bauerlichen Haushalten uber ein halbes Jahr gebraucht haben bis sie ihre letzten pathologischen Wasseransammlungen ganz verloren hatten Von Spatschaden seien latente Ödeme und Storungen der inneren Sekretion vor allem Hyperthyreosen erwahnt die bis zu 2 Jahren andauerten (K LOHMEYER)

In seltenen Fallen kann schon zu einer Zeit in der es zu einer starkeren Überernahrung noch gar nicht gekommen ist eine auffallende Fettsucht sich entwickeln BANSI (7) der zuerst darauf aufmerksam machte nennt es Mangelfettsucht oder lipophile Dystrophie (Naheres daruber in der Monographie von BANSI (7) und in dem Kapitel uber Fettsucht) Eine kohlenhydratreiche Kost pradestiniert dazu Der Fettansatz erfolgt vor allem am Abdomen Anfangs hielt ich sie noch fur hartnackige Reste fruher bestandener hochgradiger Ödeme bis ich mich davon uberzeugte daß es tatsachlich Fett ist was BANSI auch anatomisch nachgewiesen hat Man hat in diesen im ganzen doch sehr seltenen Fallen den Eindruck als ob nach den ungeheuren vorausgegangenen Fettverlusten das Fettansatzbedurfnis des Organismus so groß ist daß schon bei einer kaum oder eben ausreichenden Kost oder einer ganz schwachen Überernahrung bereits Fett aus Kohlenhydraten gebildet wird

So ist auch die Deutung von BANSI (7) Leider aber zieht er den Kreis der er von ihm bei der Auffutterung von Ödemkranken festgestellten Fettsucht meines Erachtens zu weit Die haufige Fettsucht junger Madchen im Arbeitsdienst mochte er auch

dazu rechnen Dazu besteht aber meines Erachtens keinerlei Berechtigung denn von einer Unterernährung konnte in den Lagern für den weiblichen Arbeitsdienst nicht die Rede sein Da hier die Fettsucht stets mit Amenorrhoe verbunden wa so liegt hier zweifellos eine ovarielle Form vor Auch bei den meisten von ihm b schriebenen Männern die nicht zur Gruppe der Ödemkranken gehörten dürf wohl jedenfalls calorisch keine Unterernährung sondern eine Überernährung vo gelegen haben Dem Kliniker ist es schon lange bekannt daß nach dem Phasen und Rhythmusgesetz des Organismus auf hochgradigste Gewichtsverluste bei de Auffütterung das Pendel nun nach der anderen Seite ausschlägt so daß nun ein Fettsucht resultiert Besonders bei schlechternährten Typhuskranken sah ma das früher manchmal

Auf diesen ganzen Fragenkomplex soll bei der Besprechung der Fettsucht noc näher eingegangen werden

Die *Prognose* der Ödemkrankheit ist wenn die richtige Therapie beizeiten einsetzt und keine Komplikationen bestehen wohl immer gut Sind allerdings di Veränderungen so schwer daß sie nicht mehr reversibel sind dann ist auch di son t errettende Therapie machtlos Der Organismus hat die Fähigkeit verloren die pathologischen Wassermengen zu resorbieren und auszuscheiden und das zugrunde gegangene Gewebe wieder zu regenerieren die Kranken wurden imme hinfälliger konnten keine Nahrung mehr aufnehmen und starben an Kreislauf schwäche Manchmal läßt sich der Tod durch transduodenale oder intraveno e Ernährung mit Eiweiß oder hochwertigen Aminosäuren verhindern oder hinaus schieben

Ist der Bann der Krankheit gebrochen und gelingt es die Kranken wieder aufzu füttern so wird in komplikationslosen Fällen wohl stets eine Restitutio ad inte grum erreicht Oft bleibt längere Zeit eine große Labilität des Kreislaufs bestehen (VOGT)

Über die *Mortalität* der Ödemkrankheit fehlen bisher Angaben Wir wissen nicht wie viele Hunderttau ende in Konzentrations und Gefangenenlagern besonders in Rußland gestorben sind Nur ein kleiner Teil der Rückkehrer geht in Kranken haus Unter den 102 Sektionen von Hungertodesfällen über welche 3 patholo gische Institute in Hamburg berichteten betrifft nur ein Teil Ödemkranke

So sind wir vorläufig auf Zahlen aus dem ersten Weltkriege angewiesen In dem großen Material von v JAKSCH aus Böhmen Galizien und Polen betrug die Mortalität rund 5%

BANSI (Z S 146) verlor von seinen 944 Fällen von Mangelernährung auf seiner Spezialabteilung in Langenhorn 58 = 6 1% Davon waren aber nur 25 reine Hungertodesfälle Im ganzen wurden in Hamburg in der Zeit vom 15 5 46 bis 15 1 47 6365 Fälle von Hungerödem mit 275 Todesfällen = 8% registriert doch macht BANSI (Z) der diese Zahlen mitteilt darauf aufmerksam daß es sich wahr scheinlich nur zum kleinen Teil um das große Hungerödem gehandelt hat

3 Pathologisch anatomische Befunde

Die Zahl der veröffentlichten Sektionen bei an unkompliziertem Hungerödem Verstorbenen ist relativ klein Es gilt das nicht nur für den ersten Weltkrieg son dern auch für die Hungerjahre in und nach dem zweiten Sie beschränken sich im wesentlichen auf solche Kranke die in Kliniken und größeren Krankenhäusern ihrem Leiden erlagen Und das war nur ein sehr kleiner Teil der dort eingewiesenen Ödemkranken weil bei den günstigen therapeutischen Verhältnissen hier wei aus die meisten noch gerettet werden konnten Die bei der Obduktion von Hunger

ödemkranken erhobenen Befunde sind im Prinzip die gleichen wie sie bei den trockenen Unterernährten gefunden werden und wie sie S 222 beschrieben wurden Neu kommen bei der Ödemkrankheit hinzu die Wasseransammlungen im Unterhautzellgewebe sowie in schwereren Fällen in den Körperhöhlen vor allem Abdomen Pleuren und am seltensten im Perikard Auch innere Organe können ödematös geschwollen sein meist aber handelt es sich dann um Kreislaufstörungen die entweder durch ein schon vorher geschädigtes Herz und Gefäßsystem bedingt waren oder als Folge der Ödemkrankheit im Terminalstadium besonders bei alten Leuten neu hinzutraten

SELBERG Hamburg sezierte unter 2300 Obduktionen nur 13 reine Ödemkranke Bei OVERZIER im RÖSSLEschen Institut in Berlin waren es nur 3 unter 93 Leichen mit hochgradiger Abmagerung

4 Die Pathogenese der Ödemkrankheit

Der hungernde und stark unterernährte Organismus neigt zu Wasserretentionen besonders in den Fettzellen An Stelle des zugrunde gehenden Fettes tritt Wasser in sie ein Der Wassergehalt des Fettes kann enorme Differenzen aufweisen Sie schwanken nach BOZENRAAD u SCHIRMER in den weiten Grenzen von 5—71 % Fett kann also wie ein Schwamm wirken und sich so mit Wasser durchtränken daß ein weiches sulziges Gewebe entsteht wie es auch bei Sektionen sogenannter trockener Verhungernder in der Haut im Abdomen und vor allem im Epikard immer wieder gefunden wird Bei großen Gewichtsabnahmen vor allem von Fettsüchtigen läßt sich das auch palpatorisch sehr gut feststellen Die intracellularen Wasserretentionen können zumal bei reichlicher Flüssigkeitsaufnahme so groß sein daß es ohne irgendwelche Ödeme bei weiterdauerndem Hunger vorübergehend sogar zu Gewichtsstillständen kommen kann Bei der Ödemkrankheit handelt es sich aber um extracellulares Wasser in Bindegewebe Gewebslücken und Hohlräumen also nicht um eine quantitative Steigerung von Vorgängen bei gewöhnlicher unkomplizierter Unterernährung sondern um etwas prinzipiell Neues

Wie kommt das zustande? Warum erkrankt der absolut Hungernde niemals in dieser Weise und der stark Unterernährte unter den gleichen Ernährungs und sonstigen Lebensverhältnissen wie in Gefängnissen und Lagern nur in einem gewissen Prozentsatz der allerdings mit der Fortdauer der traurigen Verhältnisse immer mehr ansteigt?

Diese Fragen gilt es zu klären soweit das heute schon möglich ist Zunächst ist festzustellen daß zwischen Zufuhr an Calorien Fett und tierischem Eiweiß sowie Körpergewicht und dem Auftreten von Ödemen eine direkte Abhängigkeit besteht JORES konnte das sehr eindrucksvoll an 500 Schwachsinnigen in der geschlossenen Anstalt Alsterdorf in Hamburg feststellen

Schon im ersten Weltkriege hat man die Ödemkrankheit in erster Linie mit dem Eiweißmangel der Kost in Beziehung gebracht Vielfältige Beobachtungen haben das immer wieder bestätigt Ich sah es einmal sehr eindrucksvoll während des Krieges in einem Gefangenenlager Hier genügte eine Zulage von 250 g Quark zu der an sich knappen Kost um die Ödeme in wenigen Tagen zu beseitigen In das Zentrum der heutigen Betrachtungsweise für die Erklärung der Eiweißmangelödeme hat man die Hypoproteinämie gestellt (BANSI (Z) BERNING (Z) HEILMEYER u a (Z))

BANSI hat in der folgenden Tabelle 49 die durchschnittlichen Veränderungen im Stoffwechsel und in der Blutzusammensetzung von 20 Ödemkranken gegenüber der Norm sehr instruktiv zusammengestellt

Tabelle 49 *Durchschnittliche Veranderungen im Stoffwechsel und Blutbefund gegenuber der Norm bei 20 Hungerodemkranken (nach* BANSI*)*

	Soll	Haben	Differenz /
Große	1 77 m	1 77 m	—
Gewicht	80 2 kg	54 4 kg	—32
Blutbefunde			
Menge	4 6 1	3 1 1	—35
Serumeiweiß in %	8 0	5 66	—35
absolut	524 g	232 g	—54
Hb in %	100	70	—30
absolut	1040 g	452 g	—54
Gesamtkreatinin im Harn	1849 mg	926 mg	—50
Grundumsatz	1660 Cal	1272 Cal	—23

Ahnlich niedere Werte fur das Serumeiweiß finden sich auch sonst in der Literatur (vgl z B HARTMANN MERTENS u POLA) Alle untersuchten Faktoren haben eine Abnahme erfahren Weitaus am starksten sind sie aber beim Serumeiweiß Die prozentuale Abnahme von 8 0 auf 5 66% betragt —35%, die absolute auf die verminderte Blutmenge bezogen sogar —54% Als Indicator fur die Einschmelzung der Muskelsubstanz hat BANSI (Z) nach SHAFFER (Z) das Kreatinin genommen auch hier betragt die Verminderung —50% BANSI hat nicht mit Unrecht hier geradezu von einem „Selbstkannibalismus" gesprochen Die weitere Analyse der Bluteiweißkorper ergibt daß die Verminderung des Serumeiweißes in erster Linie manchmal auch ausschließlich die feindispersen Albumine betrifft Durch ihr starkes Wasserbindungsvermogen halten sie Wasser in der Blutbahn fest und schaffen so normalerweise den Ausgleich zwischen dem kolloidosmotischen Druck des Blutes und des Gewebes Der onkotische Druck von 1 g Globulin betragt *1 5 cm³ Wasser bei 1 g Albumin jedoch 7 5 cm³ Sinkt er im* Blut und durch starke Abnahme der Albumine wie bei der Ödemkrankheit erheblich unter 35—40 cm³ den normalen Wert so entsteht nach den grundlegenden Untersuchungen von SCHADE im arteriellen Schenkel der Capillaren ein vermehrter Wasserabstrom aus dem Blute ins Gewebe wahrend im venosen Schenkel die Verhaltnisse umgekehrt liegen so daß hier wieder Wasser in die Blutbahn zuruckgesaugt wird Je niedriger der onkometrische Druck des Blutplasmas um so *weniger lang dauert es bis sich ein gewisses Gleichgewicht herausstellt* Die Folge davon sind Quellungen der Gewebe vor allem auch der Blut und Lymphcapillaren Dadurch wird der Abstrom der Flussigkeit blockiert und es kommt zu Stauungen in Gewebsspalten und Hohlen Die meist großen Wasser und Salzaufnahmen teils infolge des meist stark vermehrten Durstes teils infolge wasser und salzreicher Nahrung in Form dunner Suppen usw verstarken die Wasserretentionsneigung des Organismus und damit die Ödeme Ein eventuell noch *hinzukommender B_1 Mangel und ein allmahliches Erlahmen des Kreislaufs* vermehren sie natürlich noch weiter

Ein weiteres odembegunstigendes Moment liegt vielleicht in der Tatsache daß die Albumine nicht nur in unzureichender Menge gebildet werden sondern infolge Mangel an wichtigen Aminosauren in der Leber auch qualitativ minderwertig sind Jedenfalls sprechen Untersuchungen von HERKEN u STEMMER (unter HEUBNER) mit fraktionierter Fallung der Serumalbumine mit Ammonsulfat die Unterschiede im Verhalten *gegenuber dem Normalblut ergaben* in dieser Richtung Wie unzureichend die Versorgung mit den exogenen Aminosauren auf der Hohe der Unterernahrung ist ergibt sich aus der Tab *14* S *39* von J KÜHNAU welche die normalen Mengen den Hungerdefiziten gegenuberstellt Durch intraveno e Injektion von Periston einer 3 5%igen Losung von Kollidon einem *hochmolekularen*

polymerisierten Vinylpyrolidon der J. G. F. Elberfeld (WEESE) konnte HEILMEYER (Z) vorübergehend den kolloidosmotischen Druck deutlich erhöhen und eine überschießende Diurese auslösen. So ansprechend diese chemisch-physikochemische Erklärung für die Entstehung der Hungerödeme auch ist, so kann sie doch in mehrfacher Hinsicht nicht befriedigen.

Zunächst einmal ist es sehr fraglich, ob es bei den außerordentlich vielen chemischen, physikochemischen und strukturellen Faktoren, welche diesseits und jenseits der Capillarwand vorliegen, statthaft ist, diese Dinge zu ignorieren und die einfache Annahme zu machen, daß innerhalb und außerhalb der Capillaren nur Wasser und Eiweiß vorhanden ist. E. RUF hat in mehreren Arbeiten mit Recht darauf hingewiesen, daß die Dinge hier außerordentlich kompliziert liegen. Es kommt für das Verständnis der Stoffbewegungen vor allem im Gewebe nicht nur oder in erster Linie auf die Konzentrationen, sondern auf die chemischen Potentiale an. Der holländische Anorganiker SCHREINEMAKER, den RUF anführt, hat hier sehr wichtige Modelluntersuchungen und Berechnungen angestellt, die wohl auch für die viel komplizierteren Verhältnisse der Gewebszellen gelten, ohne daß es bisher möglich war, sie an diesen selbst durchzuführen.

Wie RUF für die Froschhaut nachwies, gibt es eine gerichtete Permeabilität (Widerstand von innen nach außen kleiner als von außen nach innen). Es ist das eine vitale Eigenschaft, die wahrscheinlich auch den menschlichen Geweben zukommt. Bricht sie z. B. auf Grund geschädigten Stoffwechsels zusammen, so läuft der Organismus gleichsam voll mit Wasser. Nach dieser Auffassung, die noch weiterer experimenteller Stützen bedarf, ist für die Ödementstehung nicht der onkometrische Druck der Bluteiweißkörper allein, sondern die Gewebsbeschaffenheit einschließlich natürlich auch der Capillarwände maßgebend.

Wichtiger als diese vorwiegend theoretischen kritischen Erwägungen ist aber die Tatsache der praktischen Erfahrung, daß keine gesetzmäßigen Beziehungen zwischen Hypoproteinämie und Auftreten von Ödemen bestehen. Es ist zwar richtig, daß sehr niedrige Werte für das Bluteiweiß (unter 5,0%) fast immer mit Ödemen einhergehen. Andererseits gibt es aber auch Ödeme bei normalen oder nur wenig erniedrigten Mengen. Meist, aber keineswegs immer, ist das dann der Fall, wenn bereits eine gewisse Eiweißzufuhr stattgefunden hat. HEILMEYER (Z) unterscheidet sogar 2 Arten von Hungerödemen, eines mit und eines ohne Verminderung des Bluteiweißes. Letztere möchte er auf eine B_1-Avitaminose zurückführen. In einzelnen Fällen, vor allem bei starken Durchfällen, mag das als Sonderkomponente wohl zutreffen, aber sicher nicht allgemein. Das geht aus den schönen Tierversuchen von LUCKNER hervor. Er konnte bei weißen Ratten durch eine besondere nahezu eiweißfreie Karottenkost ein typisches Hungerödem mit Hydrämie und Hypoproteinämie erzeugen. Die Zusätze der verschiedensten Vitamine konnten die Ödeme nicht verhindern, B_1 höchstens etwas hinauszögern. Dazu kommt aber schließlich noch, daß Hypoproteinämien keineswegs immer zu Ödemen führen, wie der Hunger und die trockene Unterernährung zeigen.

Aus all den angeführten Gründen reicht die Hypoproteinämie zur Erklärung der Genese der Ödeme nicht aus, wenn sie dabei auch gewiß eine Rolle spielt. Der entscheidende Faktor ist meines Erachtens eine abnorme Beschaffenheit der Gewebe, insbesondere der Capillaren. Eine solche hat man schon früher im ersten Weltkriege vielfach angenommen [vgl. z. B. BÜRGER (Z)], ohne Näheres darüber aussagen zu können. Schon anatomische Befunde über stark gefüllte Capillaren und feine Blutungen weisen darauf hin, wenn auch feinere histologische Schädigungen der Wandzellen bisher meines Wissens nicht beschrieben wurden. Daß sie zum mindesten funktionell geschädigt sind, geht aber meines Erachtens einwandfrei aus Untersuchungen von KUCHENMEISTER u. TAUBE über Capillarpermeabilität bei

Mangelernahrung hervor Sie fanden nach der LANDISschen Methode schon normalerweise eine geringe Durchlassigkeit fur Wasser und Eiweiß In allen untersuchten Fallen von Eiweißmangelschaden fuhrte aber schon eine halbstundige Stauung von 40 mm Hg Manschettendruck zu einem erheblichen Flussigkeits und Eiweißaustritt der sich bei noch vorhandener Neigung zu Ödemen noch lange bis in die Rekonvaleszenz nachweisen ließ Dabei wich entsprechend den oft normalen Serumeiweiß bzw Serumalbuminwerten der mit dem Onkometer von TAYLOR u PAYS gemessene kolloidosmotische Druck nicht wesentlich von der Norm ab Sie folgerten daher mit Recht daß die Veranderung der Capillarpermeabilitat eine großere Bedeutung fur die Ödemgenese hat als die Menge und Zusammensetzung der Serumeiweißkorper

Die nachste Frage ist naturlich wodurch die Funktionsstorungen der Capillaren bedingt sind und warum sie nicht immer zu Ödemen fuhren Die erste Frage ist leichter zu beantworten Unter dem Einflusse der chronischen hochgradigen Unterernahrung sind die Capillarwandzellen auf eine nicht naher anzugebende Weise vielleicht durch ungenugende Zufuhr lebenswichtiger Aminosauren infolge des Eiweißmangels in ihrer Vitalitat so geschadigt daß sie ihre normalen Funktionen nicht mehr aufrechterhalten konnen Zum Auftreten von Ödemen kommt es erst dann wenn diese Schadigung einen gewissen Grenzwert erreicht hat Dieser Ödempunkt liegt bei den verschiedensten Menschen individuell anscheinend sehr verschieden und wird nur von einem sehr kleinen Teil der Unterernahrten uberschritten Die Faktoren welche dieses verschiedene Verhalten bedingen kennen wir vorlaufig nicht Starke und Dauer der Unterernahrung Geschlecht Alter und Konstitution spielen sicher eine Rolle dabei Bei Mannern liegt er tiefer als bei Frauen denn sie erkranken etwa 9 mal so haufig wie letztere Warum das so ist entzieht sich unserer Analysierfahigkeit

Zusammenfassend laßt sich also sagen daß die Hauptursache der Hungerodemkrankheit der Mangel an hochwertigem Eiweiß ist Zum Auftreten von Ödemen kommt es aber erst dann wenn durch diesen Mangel die Capillarendothelien so geschadigt sind daß sie ihre normale Permeabilitat verloren haben Hypoproteinamie haufig und Avitaminosen manchmal spielen dabei eine gewisse aber nur sekundare Rolle Aufnahme großer Flussigkeits und Salzmengen begunstigt die Entstehung der Ödeme als tertiarer Faktor

IV Nachkrankheiten und Dauerschaden der Hungerdystrophie

Bei absolutem Hunger sind Nachkrankheiten und Dauerschaden unbekannt Einmal ist wahrscheinlich die Zeit von wenigen Wochen zu kurz um sie auftreten zulassen dann aber ist das Material zur Beurteilung dieser Frage das ja nur etwa 2 Dutzend Falle umfaßt vollig unzureichend Bei den vielen Tausenden von Fastenkuren die durchgefuhrt wurden und immer wieder durchgefuhrt werden handelt es sich nicht um einen absoluten Hunger da in Obst und Gemusesaften meist 50—80 g Kh mit 200—320 Cal taglich zugefuhrt werden

Nachkrankheiten und Dauerschaden scheinen hier auch nicht beobachtet zu sein jedenfalls nicht in der Hand gewissenhafter und vorsichtiger Arzte Vereinzelt kam es im Anschluß an solche Fastenkuren hin und wieder zum Ausbruch einer Tuberkulose sei es daß es sich um ein Wiederaufflackern alter Herde oder um eine Neuerkrankung handelte Aber diese Falle scheinen doch sehr selten zu sein und es laßt sich nicht feststellen ob sie haufiger sind als ohne vorausgegangene

Fastenkuren Latent gewordene Tuberkulosen einer Fastenkur zu unterziehen bedeutet in meinen Augen einen Kunstfehler Gewissenhafte Ärzte schließen sie auch davon aus es sei denn daß es sich um alte längst verkalkte Herde handelt welche die überwiegende Mehrzahl der Menschen aufweist

Je länger aber die Unterernährung dauert um so mehr wächst die Gefahr des Ausbruches einer aktiven Tuberkulose Das haben die Kriegs und Nachkriegsjahre beider Weltkriege in erschütternder Weise gezeigt Die Tuberkulose ist die Nachkrankheit der Unterernährung Nr 1

H GLATZEL führt in seiner ausgezeichneten Darstellung der Ernährungskrankheiten [(Z) S 471 (1954)] über 30 Arbeiten der letzten 10 Jahre an die sich mit dieser Frage beschäftigen (Lit dort) SCHÖN u Mitarb (Z) fanden bei der Durchleuchtung von 1823 dystrophischen Rußlandheimkehrern in 14 8% eine aktive Lungentuberkulose und in 9 2% floride und abklingende tuberkulöse Pleuritiden im ganzen also bei 23 5% Tbc Erkrankungen

In einzelnen Konzentrationslagern war der Prozentsatz noch weit höher 117 aktive Tuberkulosen bei 296 Dystrophikern [LABHARDT zit bei P SCHÖN (Z)] Auch die Steigerung der Mortalitätszahlen für die Tuberkulose in den Hungerjahren um 20—30% und der Morbiditätszahlen in noch größerem Ausmaße sprechen für die katastrophale Bedeutung der Unterernährung für diese Krankheit

Versicherungstechnisch ist die Frage wichtig wie groß der Zeitraum zwischen Hungerdystrophie und Auftreten einer aktiven Tuberkulose sein darf damit letztere noch als KDB anerkannt werden kann HELWEG LARSEN u Mitarb geben dafür meines Erachtens mit Recht vier Jahre an wobei in Rechnung gestellt ist daß die Tuberkulose meist schleichend beginnt und daher in ihren ersten Anfängen nur selten erfaßt wird (vgl dazu auch MÜLLER 1951)

Auch gegenüber anderen Infektionskrankheiten ist die Anfälligkeit der Dystrophiker zweifellos vermehrt doch handelt es sich dabei mehr um eine Komplikation als um eine Nachkrankheit da ein Kausalzusammenhang im allgemeinen wohl nur dann angenommen werden kann wenn der Infekt bereits kurze Zeit nach Beendigung der Dystrophie einsetzt

Als zweite häufigste Nachkrankheit sind die *vegetativen Neurosen* in Form von Herzklopfen Schweißausbrüchen Durchfällen Magenbeschwerden und Fieberschüben zu erwähnen Sie werden heute einer Mode folgend als vegetative Dystonie zusammengefaßt Sie sollen bei Rekonvaleszenten von Dystrophie etwa doppelt so häufig vorkommen (bis 65%) als bei Nicht Dystrophikern Sie können viele Jahre dauern (DIETZE u a (Lit bei E GRAFE 1957)) Sicher ist daß diese Dystrophiefolge manchmal lange die körperliche Ausheilung der Krankheit in Form von stark herabgesetzter körperlicher und zum Teil auch psychischer Leistungsfähigkeit überdauert

Von nicht infektiösen Gefäßveränderungen sei die Neigung zu *intravasalen Thrombosen* erwähnt [LAMY LAMOTTE u Mitarb (Z)]

In das Gebiet der dystrophischen Kreislaufschäden gehören auch die merkwürdigen *Blutdruckveränderungen* Während der Hungerzeiten selbst pflegen die Werte herabzugehen selbst bei manchen Formen der Hypertonie Nach der Auffütterung aber schnellen die Werte sehr oft über das Normalniveau hinaus Das zeigen besonders deutlich die Angaben der I Medizinischen Klinik in Leningrad für die Jahre 1940 (vor dem deutsch russischen Kriege) bis 1944 nach Beseitigung der Gefahr für Petersburg aber immer noch unzureichender Ernährung (BROZEK WELLMAND KEYS 1946)

Die Gesamtaufnahmen an Hypertonikern in diesem Institut stiegen von 1940 mit 10 auf 50 0 im Jahre 1943 um dann 1944 auf die immer noch stark erhöhten Werte von 30 % herabzugehen Die Zahl der Autopsien von Hypertonikern

V Behandlung der Unterernahrungsschaden Theorie und Praxis der Ubeiernahrung

Die leitenden Gesichtspunkte fur die Behandlung der Unterernahrung und ihrer Folgeerscheinungen liegen *auf der Hand Wenn moglich mussen die Ur*sachen beseitigt werden und der Organismus muß wieder auf einen normalen Stoff und Kraftebestand gebracht werden Liegt ein ernstes oft unheilbares Leiden zu grunde so kann das außerordentlich schwer ja unmoglich sein Man denke an schwere Tuberkulosen inoperable maligne Tumoren Leukamien Lymphogranulomesen aplastische Anamien Sepsis usw Mit einer sehr raffinierten Ernahrungstechnik kann es auch hier manchmal gelingen den Ernahrungszustand zu heben. Aber es ist das fast immer nur ein vorubergehender Erfolg solange nicht die causa peccans beseitigt wird

Sehr viel einfacher und gunstiger liegen die Verhaltnisse wenn die Unterernahrung wie in den Nachkriegsjahren durch den Zwang außerer Verhaltnisse d h die Unmoglichkeit die geeignete Nahrung sich zu beschaffen bedingt ist

Mit der Beseitigung einer Unterernahrung maßigen Grades d h unter 20% brauchen wir uns hier nicht zu befassen Sie ist kein arztliches sondern ein volkswirtschaftliches Problem das nach und nach seine Losung fand Der Tiefpunkt der letzten Unterernahrungsperiode wurde im I Halbjahr 1948 mit 1290 Cal 4 2 g animalischem Eiweiß bei 38 4 g Gesamteiweiß und 7 4 g Fett fur den Nor*malverbraucher erreicht seitdem ging es zuerst langsam ab 1949 rascher wieder* aufwarts

Es war nicht Sache und Vermogen der Arzte die allgemeine Ernahrung zu verbessern Sie konnten nur ihren Schutzbefohlenen Nahrungsmittelzulagen verschreiben Nach den ministeriellen Verfugungen in Bayern betrugen diese im September 1948 1 5 kg Brot 1500 g Nahrmittel 750 g Fleisch 375 g Butter 750 g Kase monatlich sowie $^1/_4$ l Vollmilch taglich mit 524 Cal pro Tag fur mindestens 20% untergewichtige Erwachsene und mindestens 10% untergewichtige Kinder Ahnliche Anordnungen waren in anderen Landern der Westzone getroffen Es kann keinem Zweifel unterliegen daß diese Mengen fur eine Auffutterung vollig ungenugend waren Sie konnten hochstens das Tempo der weiteren Gewichtsabnahmen verlangsamen Bansi (Z) hat in sehr sorgfaltigen Untersuchungen festgestellt daß mindestens 2000—2200 Cal notwendig sind um auf einem *wesentlich gegenuber der Norm erniedrigten Niveau wenigstens in den* meisten Fallen ein Stoffwechselgleichgewicht wiederherzustellen Es besteht auch die Moglichkeit durch zusatzliche Nahrstoffe eine gewisse Abhilfe zu schaffen (Gemeinhardt u a) In erster Linie ist hier die Trockenhefe zu nennen die die Zellstoff Fabrik Waldhof bei Mannheim in einer sehr wohlschmeckenden Qualitat in den Handel bringt Sie enthalt 52% Eiweiß das an Wertigkeit dem tierischen Eiweiß nahesteht 25 7% Kohlenhydrate 3% Fett und samtliche Vitamine der B Gruppe mit 346 Cal pro 100 g Es handelt sich also um ein sehr gehaltvolles Nahrungsmittel das taglich in Mengen von 50—80 g als Brotbelag in Suppen mit Gemusen und Nahrmitteln vor allem Makkaroni ohne Bedenken gegessen werden kann Ein Milch Hefe Sojatrockenpulver bringt die Pharmachemie Hamburg unter dem Namen Santose in den Handel Ein außerordentlich wertvolles zusatzliches Nahrungsmittel ist auch das Sojamehl mit 42 5% Eiweiß 24 3% Kohlenhydraten 20% Fett und 459 Cal Leider stand es nur in geringen Mengen zur Verfugung da in Deutschland noch viel zu wenig Sojabohnen angepflanzt werden Weiter erwahne ich noch das Aminotrat der Nordmarkwerke Hamburg ein vollwertiges konzentriertes Aminosaurengemisch in Kornerform aber auch hier scheiterte leider ein großer Verbrauch an der Preisfrage

Exzessiv Unterernährte und vor allem Ödemkranke gehören ins Krankenhaus da sie nur da geheilt und wieder in die Höhe gebracht werden können Nur die Krankenhäuser waren damals im allgemeinen mit Nahrungsmitteln genügend versorgt In Bayern betrug damals der Verpflegungssatz 1515 Cal pro Tag für Tuberkulose sogar 3600 Cal Außerdem bestehen im Krankenhause genügend Ausgleichsmöglichkeiten zwischen Kranken mit höherem und niedrigerem Nahrungsbedarf Ähnliche Zuteilungen durften auch in anderen Gebieten Westdeutschlands bestanden haben

Wie hat sich nun die Auffütterung speziell die Beseitigung der Ödeme zu gestalten?

Da der Hauptmangel nicht nur die Calorien sondern vor allem das animalische Eiweiß und das Fett betrifft so ist Zufuhr von Fleisch bzw Innereien Milch Eier Käse und Butter das Vordringlichste während die Kohlenhydrate möglichst zurücktreten müssen Letzteres gilt vor allem für Kranke mit Kohlenhydratgärungsdyspepsie und Mehlschadenkinder Oft wird bei Ödemkranken die Wasserausscheidung durch Fett stärker gefördert als durch Eiweiß was schon im ersten Weltkriege beobachtet wurde

Viele der Unterernährten stürzen sich mit Heißhunger auf die lang entbehrten Nahrungsmittel und wollen sich sofort satt essen Andere vor allem Ödemkranke haben schon lange ihren Appetit verloren und müssen erst wieder an normale Quantitäten von Nahrung gewöhnt werden

In jedem Falle muß die Auffütterung langsam vor sich gehen Die Verdauungsorgane können sich nicht sofort auf die Bewältigung großer Nahrungsmengen umstellen Die allgemeine Afermentie läßt sich nicht mit einem Schlage beseitigen und der oft schon geschädigte Darm muß erst allmählich an die Verarbeitung einer normalen Kost gewöhnt werden Werden diese Faktoren nicht berücksichtigt so kann es zu sehr stürmischen Erscheinungen von seiten des Magens und Darms kommen Übelkeit Erbrechen und Durchfälle Selbst Ileus ist beobachtet worden Die plötzliche Belastung der Hungerleber kann zu Icterus führen Vereinzelt ist es sogar in Konzentrationslagern nach Besetzung durch alliierte Truppen durch plötzliche reichliche Verpflegung zu Todesfällen gekommen Auch nach hastigem gierigem Verschlingen des Inhaltes von Carepaketen in großen Mengen in der Zivilbevölkerung sind mir solche Todesfälle bekannt geworden

Aus den angeführten Gründen empfiehlt es sich den Nahrungsbedarf in den ersten Tagen nur zu einem Drittel mit Milch Eiern Fleisch kleinen Mengen von Butter und Kohlenhydraten in Form von Weißbrot oder Hafermehl zu decken

In dem Maße wie diese Nahrung verdaut und resorbiert wird kann dann die Zufuhr langsam zunächst bis auf die Höhe des Bedarfs und dann zu 20% darüber hinaus erhöht werden Ein starres Schema für das Vorgehen läßt sich weder nach der quantitativen noch der qualitativen Seite geben da der Zustand der Verdauungsorgane vor Einleitung der Ernährungstherapie beim einzelnen ebenso verschieden ist wie die Reaktionsweise auf die Auffütterung Die Nahrung muß möglichst bei Bettruhe allmählich auf mindestens 2500 Cal mit 100 g Eiweiß davon mindestens zur Hälfte tierischem und 60—80 g Fett gebracht werden Beim trockenen Hunger kommt man auf diese Weise schon nach 1—2 Wochen zu deutlichen Körpergewichts und Eiweißansätzen

Schwieriger und komplizierter liegen die Dinge manchmal beim Hungerödem Hier sind positive N Bilanzen oft viel schwerer zu erreichen Nach den eingehenden Untersuchungen von BANSI (Z) wird bei einer Calorienzufuhr von 2000 Cal und 70 g Eiweiß nicht nur diese Menge manchmal quantitativ wieder zersetzt sondern sie reißt noch Körpereiweiß mit in die Verbrennungen hinein Bei einzelnen lipodystrophischen Kranken konnte auch eine mäßige Erhöhung des endogenen

Eiweißzerfalls nachgewiesen werden Im allgemeinen konnte ein N Gleichgewicht erst bei 2200—2300 Cal und 80—90 g Eiweiß und eine positive Bilanz erst bei 2300 bis 2700 Cal und 100—120 g Eiweiß erzielt werden Nach BANSIS Untersuchungen wird bei Hungerodemkranken der Schwefel noch starker als der Stickstoff ab gebaut so daß sich hier noch besondere Zusatze von Cystin und Methionin eventuell zusammen mit dem Methylspender Cholin zur Kost empfehlen Wegen der Moglichkeit avitaminotischer Komponenten ist zusatzlich auch fur genugende Vitamine zu sorgen besonders hinsichtlich B_1 und A

Diuretica selbst das sonst so glänzend wirksame Salyrgan oder Novasurol sind nur von geringem Effekt In sehr hartnackigen Fallen konnen vorsichtige Blut transfusionen (300 cm³) intravenöse Injektionen von Aminosauregemischen und Periston weiterhelfen

Bei Bettruhe die zunachst streng eingehalten werden muß kommt es bei der geschilderten Behandlung die mit moglichst geringer Flussigkeitszufuhr (etwa ½ l) kombiniert werden muß schon nach wenigen Tagen zu einer uberschießenden Diurese und dann auch bald zu Gewichtssturzen Oft allerdings dauert es Wochen und Monate bis die Ödeme und Hohlenergusse ganz ausgeschieden sind selbst bei bester Ernahrung Wie ich fruher schon erwahnte kann man fast sagen das Ver schwinden der Ödeme dauert in der Regel fast solange wie ihr Entstehen und Bestehen

Wenn auch in der Behandlung der Unterernahrungszustande die richtige Nahrungszufuhr an 1 Stelle steht so sind doch manchmal zusatzlich auch Medi kamente wunschenswert Einmal sind es die Cardiaca aller Art bis hinauf zum Strophantin das man aber nur bei ausgesprochener Herzinsuffizienz geben sollte Bei starkerer Anamie kommen Eisen und Arsenpraparate usw in Betracht und ferner auch Leberpraparate (Cytobion) Bei der trockenen Unterernahrung sind oft Nebennierenrindenpraparate zweckmaßig wie sie GÜLZOW empfohlen hat Percorten (10—30 mg als Injektion) neuerdings vor allem Decortintabletten bewirken danach Energieeinsparung Verbesserung der Kohlenhydrat und Eiweiß bilanz Pseudoglobulinanstieg und Erhohung des Blutdrucks und der allgemeinen Vitalitat Wegen seiner Neigung zu Wasser und Kochsalzretentionen kommt Percor ten fur die Ödemkrankheit nicht in Betracht auch fur die Ansatzphase ist es nicht indiziert Wahrend der Percortengaben ist stets die Flussigkeits und Salzzufuhr erheblich zu beschranken

Über die Erfolge der Behandlung wurde schon in dem Abschnitt Prognose berichtet In der Klinik sind sie ausgezeichnet Hier stirbt nur ausnahmsweise ein mal ein Kranker im irreversiblen Endstadium oder an einer Komplikation bzw einem Begleitleiden Zu Hause ist es manchmal anders durch die Schuld der Ange horigen welche die Kranken nicht rechtzeitig ins Krankenhaus schaffen

Dauerschadigungen pflegen nur ganz selten und meist nur bei alteren ode sonst kranken Personen zuruckzubleiben Auch die schon erwahnte Lipodystro phie von BANSI laßt sich gewohnlich bald beseitigen

Glucklicherweise hat die Ödemkrankheit heute nur noch historisches Interes e Unter den Eingesessenen kommt sie schon seit Jahren nicht mehr vor und sie wird in Deutschland ganz verschwinden wenn der letzte Soldat aus russischer Gefangen schaft wieder heimgekehrt ist

Die Überernahrung oder Auffutterung spielt im arztlichen Handeln allgemein und zu allen Zeiten eine so uberragende Rolle daß ihr noch einige allgemeine theoretische und praktische Betrachtungen gewidmet werden mussen

Eine *Überernahrung oder Mast* liegt dann vor wenn die Nahrungszufuhr bei normaler Resorption den Erhaltungsbedarf ubersteigt Sie ist im Prinzip uberall da angezeigt wo der Ernahrungszustand aus irgendwelchen Grunden starker

gelitten hat. Die verschiedenen Ursachen der Unterernährung in Gestalt von Krankheiten wurden schon erwähnt; dazu kommen noch gewisse Formen konstitutioneller Magerkeit bei asthenischen Zuständen und Habitusformen, wie z. B. dem STILLERschen Habitus und Luxuskonsumenten, welche die Nahrungsaufnahme mit besonders starken Oxydationssteigerungen beantworten (GRAFE). Gerade bei diesen Formen fragt es sich aber sehr, ob hier Mastkuren stets am Platze sind. Was hat es für einen Sinn, asthenische Menschen mit Fett zu beladen und den zarten Organismus mit einer Mehrarbeit zu belasten, der er unter Umständen kaum gewachsen ist; denn darüber dürfen wir uns keinen Illusionen hingeben, daß wir selbst mit der zweckmäßigst angelegten und hinsichtlich des Gewichtsansatzes erfolgreichsten Überernährung nicht etwa die Konstitution eines Menschen ändern können. Erst recht wäre es verfehlt, konstitutionell oder endogen Magere mit abnorm hohen Zersetzungen zu weiterer Steigerung ihrer Oxydationen zu stimulieren. Diese Beispiele zeigen, daß jeder Schematismus in der Indikationsstellung einer Mastkur schädlich ist. Es handelt sich nicht um ein einfaches Rechenexempel etwa in dem Sinne, daß jedes errechnete Gewichtsdefizit wieder angemästet werden muß, sondern in jedem einzelnen Falle ist zu erwägen, ob eine Überernährung überhaupt notwendig oder nicht sogar schädlich ist. Letzteres ist vor allem oft bei Herzkranken der Fall, zumal wenn eine Neigung zur Dekompensation besteht.

Die geeignetsten Kranken für die Überernährung sind in der Regel diejenigen, welche durch den Zwang äußerer Verhältnisse oder durch eine vorausgegangene zehrende Krankheit (Infektion, Magendarmerkrankung, Psychose oder nervöser Erschöpfungszustand usw.) in ihrem Ernährungszustand starke Einbußen erlitten haben. Hier pflegen Mastkuren auch am erfolgreichsten zu sein. Unter Umständen kann es auch bei chronischen Infektionen wie z. B. Tuberkulose und gewissen Nervenkrankheiten notwendig sein, normale Körpergewichte zu erhöhen.

Im ganzen ist der Erfolg einer Überernährungskur hinsichtlich Größe und Raschheit der Gewichtszunahme abhängig von der Stärke der Überernährung.

C. VON NOORDEN und SALOMON geben auf Grund eines sehr großen Beobachtungsmaterials folgende Durchschnittswerte für den Effekt von Mastkuren an (Tab. 50).

Tabelle 50. *Gewichtszunahme bei Mastkuren (nach* C. v. NOORDEN *u.* H. SALOMON*)*.

Tägliche Nahrungszufuhr (während der Mastzulage)	Wöchentliche Gewichtszunahme
500— 800 Cal	600—1000 g
800—1200	800—1200 g
1200—1800	1200—2000 g

Solche Zahlen haben aber meist nur für die ersten ein bis zwei, höchstens drei Wochen Gültigkeit, da die Erfahrung zeigt, daß bei weiterer Fortsetzung der Überernährung die Gewichtsgewinne in der Regel geringer werden und schließlich fast ganz ausbleiben. HALL, WHITE und SPRIGGS haben zuerst darauf aufmerksam gemacht. Die Ursachen dafür sind, gleiche äußere Bedingungen (Motilität, Psyche usw.) vorausgesetzt, doppelte. In erster Linie sind es Änderungen im Wasserhaushalt, der für die Gewichtsentwicklung von größter Bedeutung ist. Während anfangs die Nährstoffe (Glykogen und Eiweiß) durchschnittlich mit der vierfachen Menge Wasser zum Ansatz kommen, läßt dann mit steigender Fettbildung die Wasserretention nach, so daß schließlich Fett und sogar Eiweiß zum Teil trocken angesetzt werden und sogar überschießende Wasserabgaben eintreten können. Dazu kommt, daß bei manchen Menschen die Oxydationen unter dem Einfluß der Überernährung sehr stark ansteigen, so daß rein calorisch bilanzmäßig auch die Ansätze an Nährstoffen abnehmen müssen. Sehr deutlich zeigt das folgende Beobachtung von GRAFE u. KOCH bei einem 42jährigen Kranken mit einer durch ein stenosierendes Ulcus pylori

fast 50% seines Korpergewichtes verloren hatte und dann nach erfolgreicher Operation intensiv überernahrt wurde (vgl Tab 51)

Die Betrachtung der drei letzten Spalten von Tab 51 zeigt daß die gleiche Nahrung von etwa 2560 Cal am 16 6 nur um 9 8% am 26 6 bereits um 20% am 8 7 sogar um 32% die Verbrennungen gesteigert hatte so daß anfangs bei einer Überernahrung von 200% etwa 80% zuletzt nur 37% zum Ansatz zur Verfugung standen

Die gleiche Tabelle Stab 11 (1 u 2 Zeile) illustriert aber noch eine zweite fur die Praxis der Überernahrung sehr wichtige Tatsache daß namlich zu Beginn der Überernahrung der Stoffwechsel in der Ruhe durch die ersten reichlicheren Nahrungszufuhren gewaltig gesteigert ist Das gleiche hatte fruher schon SVENSON bei der Auffutterung von hochgradig *unterernahrten Typhuskranken im Anfange* der Rekonvaleszenz gezeigt

Es ist daraus der Schluß zu ziehen, daß wie schon erwahnt eine Überernahrung zumal bei stark Unterernahrten nicht plotzlich einsetzen darf sondern erst allmahlich im Laufe von Tagen oder sogar von Wochen zur gewunschten oder noch moglichen Starke anwachsen darf Rasche sprunghafte Gewichtsansatze in den ersten Tagen meist durch Wasserretentionen bedingt blenden zwar kommen aber *erfahrungsgemaß rasch zum Stillstand wahrend bei langsamem Anstieg der Über*ernahrung der Enderfolg meist ein besserer ist Die Ökonomie des Organismus wird weit weniger belastet auch hinsichtlich des Verdauungstractus

Der Effekt der Überernahrung fur den *Eiweißbestand* des Korpers ist viel diskutiert worden Altere Tierversuche der klassischen Stoffwechselphysiologie (Lit bei VOIT) haben hier viel Verwirrung angerichtet da ihre Resultate kritiklos verallgemeinert wurden Zunachst zeigt sich daß der unterernahrte Organismus außerordentlich rasch seinen normalen Eiweißbestand wiederherstellen kann So war bei starker Überernahrung in einer Versuchsreihe von GRAFE u GRAHAM der N Verlust einer 3wochigen Hungerperiode in einer Woche wieder eingeholt Je großer die Eiweißverluste vorher mit um so kleineren Mengen konnen sie wieder ersetzt werden Das geht aus den bekannten alteren Versuchen von F MULLER KLEMPERER NEBELTHAU SVENSON BENEDICT u SURANYI u a und Beobachtungen der Kriegs und Nachkriegszeit von v HOESSLIN sowie KESTNER u Mitarb klar hervor Es kann hier keine Rede davon sein daß etwa wie bei Hunden die ausschließlich mit Fleisch uberernahrt wurden die N Bilanz rasch einem Gleichgewicht zustrebt Bei der Überernahrung mit einer gemischten selbst relativ eiweißarmen Nahrung ist sogar das Gegenteil der Fall indem selbst nach Ausgleich der Defizite der N Ansatz nahezu unbegrenzt weitergeht Ein reiches Beobachtungsmaterial liegt hier vor (Lit bei GRAFE) Nur ein paar besonders hohe Zahlen seien hier erwahnt So beobachteten WHITE u SPRIGGS eine Gesamt N Retention von 661 g GRAFE u KOCH von 535 g Ja selbst aus normalem Ernahrungszustande heraus konnten MEYER u DENGLER noch N Ansatze von 371 g MULLER von 210 g erzielen In keinem dieser Falle findet sich ein Anhaltspunkt dafur daß das Ende der maximal moglichen Eiweißretentionen erreicht war Damit stimmen altere und neuere Tierversuche von SCHULTZE u MARKER HENNEBERG u PFEIFFER u a (Lit bei GRAFE) und neuere Tieranalysen gut uberein

Es kann also keinem Zweifel unterliegen daß eine *Eiweißmast* moglich ist und zwar sogar in erheblichem man mochte fast sagen unbegrenztem Maße Dies Eiweiß ist zum Teil aber biologisch etwas anderes als das lebende Protoplasma PFLÜGER bezeichnete es als unbekannte Mastsubstanz v NOORDEN als Reserveeiweiß FRANKEL vielleicht am richtigsten als totes Eiweiß Es wird wie Glykogen und Fett als Mastsubstanz in Tropfen oder Schollenform in den Zellen abgelagert und ist darin von W BERG u a farberisch aufgefunden worden

Biologisch ist es dadurch charakterisiert daß es nicht atmet (DENGLER u MAYER MÜLLER u a) chemisch hat es sich bisher noch nicht sicher vom lebendigen Eiweiß (Lit und eigene Untersuchungen bei GRUND) unterscheiden lassen Für die Praxis der Mastkuren ist natürlich die entscheidende Frage ob diese Anlagerung von Masteiweiß für den Körper von Nutzen oder Schaden ist Diese Frage ist schwer zu beantworten Ich persönlich neige dazu einen Vorteil darin zu erblicken da mancherlei dafür spricht daß dies Masteiweiß wegen seiner anscheinend größeren Labilität nicht nur das Protoplasmaeiweiß vor dem Zerfall zu schützen vermag sondern wahrscheinlich im Bedarfsfalle jederzeit zum Protoplasmaaufbau verwandt werden kann Trotzdem scheint es mir nicht ratsam bei Mastkuren es darauf abzulegen einen hohen Bestand an dieser Eiweißform zu erzielen weil große Eiweißzufuhren wegen der damit verbundenen dynamischen Wärmewirkung unökonomisch sind

Die Hauptmastsubstanz im Körper ist das Fett Es stammt nicht nur aus den Fetten der Nahrung sondern auch aus den Überschüssen an Kohlenhydraten der Nahrung weil die Glykogenablagerung nur eine begrenzte ist Diese

Tabelle 51 Einfluß der gleichen Nahrungszufuhr in verschiedenen Stadien der Überernährung (Versuche nach GRAFE u KOCH)

Versuchs-Nr.	Stadium der Überernährung	Datum 1911	Körpergewicht in kg	Nahrung	Bruttokaloriengehalt in Cal	Cal pro kg	N-Gehalt der Nahrung in g	Cal-Produktion in 10 Std. (berechnet) in Cal	Zunahme gegenüber dem Nüchternwert in Cal	Steigerung gegenüber dem Nüchternwert in %	Steigerung der Wärmeproduktion in % des Caloriengehaltes der Nahrung	Berechnung ... des Nüchternwertes
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
1	1	19 5	40 0	30 g Reis (trocken) 00 g kond Milch 0 g Bouillon 50 g Fleisch 1 l Wasser	ca 1150	~9 6	11 91	569 7	84 0	+ ~6 3	24	—
2	1 4	1 6	44 ?	100 g Reis (trocken) 140 g kond Milch 0 g Zwieback 0 g Himbeersaft ~0 g Bouillon 100 g Butter 1 l Wasser	ca 60	7 6	1? 19	800 2	~ ?4	+ 67	30	160
3	1 8	16 6	?0	desgl	ca 2560	?0 6	16 39	743 0	~ 0 4	+ 16 3	9 8	119 6
4	16?	?0 ?	6 1	desgl	ca ~60	4 6	17 36	9 0 0	519 1	+ ~9	~0 2	140
5	166	8 7	60 0	desgl	ca 60	4? 0	15 1?	11?2	811 3	+ 42	32	163

Umwandlung von Kohlenhydraten in Fett geht *nach Untersuchungen von Wertheimer* und Schoenheimer nicht in der Leber sondern in den Fettdepots selbst vor sich da hier sehr große Glykogenmengen (bis 6,5%) und schwerts in Kohlenhydraten eingebautes Wasser sogar zu 98% sich nachweisen lassen Auf dem *Umwege über die Kohlenhydrate oder ihre Ketosauren direkt* sind auch die Eiweiß Korper Fettbildner

Als Fettbildner sind aber die Kohlenhydrate fur Mastkuren unzweckmaßig da bei dem Umwandlungsprozeß deutliche Mengen Warme dem Korper ohne Nutzen *verloren gehen* [nach Lusk (Z) bei der Entstehung von 100 g Fett aus 270 g Zucker 47,2 Cal etwa 5% des Ausgangsmaterials]

Somit sind die Richtlinien fur die Überernahrungskuren in den Hauptzugen fest gelegt Die Praxis ihrer Durchfuhrung hat aber noch mancherlei anderes zu beruck sichtigen

Voraussetzung fur die Zumessung der Kost ist naturlich die Kenntnis des Nahrungsbedarfs Dieser wird entweder durch einen Grundumsatzversuch direkt bestimmt was sich bei Kranken mit abnormem Stoffwechsel stets empfiehlt oder in der auf S 17 angegebenen Weise berechnet Bei sehr unterernahrten Kranken empfiehlt es sich wie schon oben ausgefuhrt zunachst nur den Nahrungsbedarf zu geben und die Überschusse langsam zu steigern unter genauer Kontrolle des Ge wichtes Solange mit niedrigen Zulagen das Gewicht weiter steigt ist es ratsam dabei zu bleiben und erst bei Gewichtskonstanz sie zu erhohen Um die Spanne zwischen Zufuhr und Bedarf moglichst groß zu gestalten ist es ratsam besonders im Anfang der Mastkuren Bettruhe zu verordnen daneben bei nervosen oder schlaflosen Patienten kleine Mengen von Beruhigungsmitteln wie z B Luminal 3mal 0 05—0 1 oder in leichteren Fallen in Form der Luminaletten oder Vala minetten Die Hauptsache an der Kost ist ein hoher Caloriengehalt wie er erzielt wird kommt erst in zweiter Linie in Betracht und hangt weitgehend von Geschmack *und Neigung der Kranken ab*

Unter den Nahrstoffen sollte wegen seines Calorienreichtums und seiner Ökonomie das Fett durchaus an erster Stelle stehen Am zweckmaßigsten wird es außer in Milch und Rahm in Form von Butter gereicht da es in dieser Form auch in großen *Mengen unsichtbar fur den Kranken verabfolgt werden kann* Fett in Form von Schmalz oder Speck begegnet meist bald großeren Widerstanden Über 200 bis 250 g Fett wird man kaum in Deutschland auf langere Zeit taglich beibringen konnen Gegen großere Mengen bestehen auch Bedenken von seiten des Magen *darmkanals Empfindlichere Kranke bekommen dann meist* Übelkeit und Durch falle Erst recht gilt das fur Magendarmleidende oder Basedowkranke Der Menge nach werden die Kohlenhydrate den Hauptteil der Nahrung bilden Zucker so viel wie moglich daneben Zerealien und erst in letzter Linie die voluminosen und *rasch sattigenden und calorienarmen Gemuse Als Vehikel fur die* Fettzufuhr wegen der Vielseitigkeit ihres Geschmackes und ihres Vitaminreichtums wird man sie aber nicht entbehren konnen

Das Eiweiß das im Durchschnitt 100 g nicht unter und 200 g nicht uberschreiten *sollte laßt sich am besten in Form von Eiern Fleisch* oder Fisch sowie Kase ver abfolgen

Es gibt in der Literatur eine Fulle von Mastkurschemata (so von Brugsch Jurgensen Kissling Strauss v Noorden u Salomon Umber Rosenfeld *McLester u a) sie konnen aber nur als Richtlinien dienen* da sie genau durch gefuhrt immer nur fur einzelne Kranke passen Es laßt sich eben ohne weitgehende Rucksicht auf den Geschmack des Kranken auf die Dauer keine Mastkur durch fuhren Der erfolgreiche Diatetiker kann sich an kein Schema binden Es ist der *große Vorteil einer Diatkuche* wie sie allgemein auch in Deutschland in internen

Kliniken und Krankenhäusern ja selbst in allen guten Sanatorien bestehen daß hier bis in die kleinsten Kleinigkeiten hinein auf die Wünsche der Kranken individuell eingegangen werden kann. Natürlich kann auch eine sorgsame und umsichtige Hausfrau sie ebensogut manchmal sogar noch besser erfüllen sofern die nötigen Mittel zur Verfügung stehen

Wenn ich im folgenden auch meinerseits ein Schema für eine Mastkur gebe so eschieht es nur um zu zeigen welches Vorgehen sich mir am meisten bewährt hat icht etwa um über andere Methoden weniger günstig zu urteilen oder gar um uch auf die folgende Kostverordnung festzulegen

Folgender Kostplan (Tab 52) ist berechnet für einen Mann von 170 cm Länge 5 kg Gewicht bei einem Nahrungsbedarf von 1700 Cal bei maximaler Steigerung r Überernährung (auf etwa 100%)

Tabelle 52 Schema für eine Mastkur (Würzburger Klinik)

	Eiweiß	Kohlehydrat	Fett	Calorien
Vorfrühstück				
20 g Hafergrütze	3 0	13 0	1 3	40
15 g Butter	1 0	1 2	12 6	117
115 g Milch	5 1	–	5 4	100
1 Frühstück				
200 g Milch mit Tee oder Kaffee	6 8	9 6	7 2	134
50 g Sahne	1 7	1	10 0	107
50 g Brot Brötchen Hörnchen oder Toast	3 4	9 0	0 3	135
15 g Butter	1 0	1 2	12 6	117
10 g Zucker	–	10 0	–	40
1 Ei	5 6	0 3	5 3	74
2 Frühstück				
25 g Speck } am besten gebacken	1 5	–	17 0	164
1 Ei	5 6	0 3	5 3	74
150 g Bouillon	1 4	1 0	2 0	30
Mittagessen				
100 g Bouillon oder Gemüsesuppe	1 0	0 8	1 5	20
150 g Fleisch oder Fisch	48 0	–	19 0	300
150 g Gemüse berechnet als Schnittbohnen	4 0	9 1	0 3	60
100 g Kartoffeln in Brei oder gebraten	2 1	21 0	0 1	95
100 g Pudding berechnet als Griespudding	6 0	20 3	5	15
50 g Fruchtsauce	–	10 0	–	40
30 g Butter in Gemüse oder Kartoffeln	1 3	0 4	4 0	290
Nachmittags				
200 g Milch zum Kaffee oder Tee evtl mit Kakao	6 8	9 6	7 2	134
10 g Zucker	–	10 0	–	40
30 g Brot oder Brötchen	2 4	15 0	–	3
15 g Butter	1 0	1 2	12 6	117
Abendessen				
2 Eier	11 2	0 6	10 6	148
50 g Fleisch	16 0	–	4 0	100
100 g Gemüse berechnet als Blumenkohl	1 9	2 1	4 4	60
100 g Kartoffeln	2 1	21 0	0 1	95
200 g Milch	6 8	9 6	7 2	134
50 g Käse (halbweich)	8 0	0 8	19 0	207
200 g Obst berechnet als Bananen	2 8	44 0	–	200
30 g Butter	2 0	2 4	25 2	234
	158 9	324	230 4	3734

In die vorstehende Kostverordnung ist nicht eingesetzt der Alkohol, der bei vielen Menschen ein besonders starker Appetitanreger ist und in manchen Fällen, vor allem in Form von Südwein, evtl. auch abends in Form von Bier kaum entbehrt werden kann.

Wichtiger als alle Kostvorschriften hinsichtlich der einzelnen Nahrungsmittel sind genaue quantitative Angaben. Leider ist gerade in Fragen der Diät das quantitative Denken *vieler Ärzte sehr wenig geschult. Allgemeine Angaben* genügen vor allem für die im Privathause durchzuführenden Mastkuren keineswegs, sondern der Kostplan muß unter Mitwirkung der Kranken, auf dessen Wünsche weitgehend Rücksicht genommen werden muß, an der Hand von Nahrungsmitteltabellen in Gramm genau aufgestellt und berechnet werden. Für eine summarische Orientierung und Berechnung hinsichtlich der meisten Anordnungen genügt die große Tabelle auf S. 146. Umfassender und vollständiger ist die Zusammenstellung von Schall u. Heisslef, die auch die Verdaulichkeit, den Vitamin- und Salzgehalt der Speisen mitangibt, ferner die neuesten Tabellen von Heupke u. Post sowie Glatzel (1934). Die ausführlichsten Angaben finden sich bei J. König, doch wird man für praktische Fragen der Diät kaum je in die Lage kommen, zu diesem Standardwerk *greifen zu müssen.*

Zur Unterstützung von Mastkuren sind eine Fülle von Nährpräparaten in den Handel gebracht worden. Eine Zusammenstellung der gebräuchlichsten Nährpräparate mit Angaben über Zusammensetzung und Nährwert findet sich bei Schall. Meist sind es Eiweißpräparate mit hohem N-Gehalt. Besonders appetitanregend sind die Fleischextrakte, von denen der Liebigsche immer noch an der Spitze steht. Im übrigen haben Somatose, Plasmon und Sanatogen und neuerdings Vitox und vor allem Tartex-Hefepräparate am meisten Eingang gefunden. Auch Organpräparate sind beliebt, z. B. das aus Gehirnsubstanz gewonnene Promonta, für das Pfaundler und Schittenhelm sich eingesetzt haben. Der Wert solcher Nährpräparate wird wohl im allgemeinen beim Publikum etwas überschätzt. Es sind ja meist nur Nährstoffe in konzentrierter Form, zum Teil durch die Herstellung denaturiert. So entsprechen 100 g Somatose calorisch etwa 200 g magerem Rindfleisch, doch ist der Eiweißgehalt der Somatose um etwa ein Drittel höher.

Von Medikamenten im eigentlichen Sinne wurden die Beruhigungsmittel, ohne die man oft nicht auskommen kann, bereits erwähnt. Wesentliche Unterstützung, besonders bei Anämischen, bringen Eisen- und Arsenpräparate. Besonders letztere sind sehr zweckmäßig, nachdem Heinius unter v. Noorden zeigte, daß Arsen die Oxydation verlangsamen kann. *Am zweckmäßigsten ist die Darreichung in* einer auch für den Geschmack angenehmen Form wie die Tinct. ferr. arsenic. Athenstaedt, die Arsenferratose, Eisenredoxon oder ähnliche Präparate. Verstärkt wird natürlich die Wirkung durch subcutane Applikation, z. B. in Form von Arsacetin, Solarson, Kakodyl, Asthonin u. dgl., doch wird bei sehr elenden und nervös labilen Kranken diese Applikationsform oft auf Schwierigkeiten stoßen und deshalb unterlassen werden müssen.

Eine sehr wesentliche Bereicherung hat die medikamentöse Unterstützung von Überernährungskuren durch das *Insulin* erfahren (Zusammenfassung bei E. Vogt). Es ist das Verdienst Faltas, diesen glänzenden Reservestoffbildner in die Behandlung Unterernährter eingeführt zu haben. Er ging dabei von dem Gedanken aus, daß es auf diesem Wege gelingen müßte, eine Hyperfunktion des Inselorgans herbeizuführen und so das Körpergewicht künstlich zu steigern. Seine eigenen Versuche übertrafen die Erwartungen, indem in überraschender Weise auch der Appetit der Kranken manchmal bis zum Heißhunger sich steigert und so erst die Gewichtszunahmen besonders günstig ausfielen. Alle folgenden Untersucher, von denen

ich nur E. VOGT, BAUER, NYIRI, FRANK (Zusammenfassung bei E. VOGT) erwähne, haben FALTAS Befunde bestätigen können. Auch wir sahen in vielen Fällen, wenn auch nicht immer, günstige Erfolge. An der Hand größeren Materials stellten sich dann gewisse Kontraindikationen heraus, wie fieberhafte Allgemein- und Organerkrankungen, vor allem Carcinome, ferner vasomotorische und hämorrhagische Diathesen. Schaden wird man hier auch mit kleinen Dosen nur selten anrichten, aber die Versager häufen sich dann. Die Technik dieser Insulinkuren ist recht einfach. Eine halbe Stunde vor dem Frühstück, evtl. auch vor dem Mittagessen mit kohlenhydratreicher Zusammensetzung werden steigend je 5—15 Einheiten subcutan injiziert, am besten 3—4 Wochen hindurch. Über diese Mengen hinauszugehen empfiehlt sich nur in Krankenhäusern unter fortlaufender Blutzuckerkontrolle und ist meist auch gar nicht nötig. Die mittleren Gewichtszunahmen betragen pro Woche etwa 2—3 kg; sie sind begleitet meist von einer günstigen Einwirkung auf Psyche und Appetit. Skeptiker haben hier in Analogie zur Insulinwirkung beim Diabetes zunächst nur an reine Wasserretentionen gedacht. Bis zu einem gewissen Grade ist das auch richtig, der Hauptsache nach handelt es sich aber um die Mengen, die zur echten Gewebs- und Reservestoffneubildung nötig sind. Dafür spricht, daß die Gewichte beibehalten werden und selbst auf Salyrgan nur zum kleinen Teil wieder verloren gehen. Versuche von LUBLIN sowie SCHELLONG u. HUFSCHMID machen es wahrscheinlich, daß die günstige Insulinwirkung auf verbesserter Kohlenhydratverbrennung sowie vermehrter Glykogen- und Fettsynthese beruhen.

Literatur

I. Zusammenfassende Darstellungen (Z).

APFELBAUM, F.: Maladie de famine. Recherches cliniques sur la famine exécutées dans le ghetto de Varsovie en 1942. Amer. Jew. Joint Distribution Com. 1946, ref. Amer. Med. Assoc. 140, H. 3, S. 365 (1949).

BERNING, H.: Die Dystrophie. Stuttgart: Thieme 1949. — BANSI, H. W.: Das Hungerödem und andere alimentäre Mangelkrankheiten. Stuttgart: Enke 1949. — Die Ödemkrankheit. Med. Klin. 1946, [illegible]3. — Somatische Spät- und Dauerschäden bes. nach Dystrophie. Dtsch. med. Wschr. 19[illegible], 1318. — BENEDICT, T. G., W. R. MILES, P. ROTH, H. MONMOTH and SMITH: Human vitality and efficiency under prolonged restricted diet. Carneg. Inst. of Washington Publ. [illegible]0 (1919). — BERTRAM, F.: Die Ernährungsschäden vom Standpunkte der centralen Regulationen. Dtsch. med. Wschr. 1948, 36 u. 68. — BROZEK, WELLS and A. KEYS: Medical aspect of semi-starvation in Leningrad. Amer. Rev. Sov. 4, [illegible]0 (1946). — BÜRGER, M.: Die Ödemkrankheit. Erg. inn. Med. 18, 189 (19[illegible]0). — BÜRGER, M.: Die Ödemkrankheit. Handb. d. inn. Med. 3. Aufl. VI, T. 2, 698 (1944).

CANCE, Mc. u. Mitarb.: Studies of undernutrition. Wuppertal 1946—1949. Med. Res. Council Spec. Rep. Ser. Nr. 275 (1951).

FEUCHTINGER: Fettsucht und Magersucht. Stuttgart: Thieme 1946.

GLATZEL, H.: Fettsucht und Magersucht. Ernährungskrankheiten und Ernährungstherapie. Handb. d. inn. Med. 3. Aufl. VI, 4, 6 (1941). — Ernährungskrankheiten und Ernährungstherapie. Handb. d. inn. Med. IV. Aufl. VI/II, 434 (1954). — GRAFE, E.: Die Pathol. Physiologie d. Gesamtstoff- und Kraftwechsels bei der Ernährung des Menschen. München: Bergmann 19[illegible]3. — Der Stoffwechsel bei Anomalien der Nahrungszufuhr. Handb. d. norm. u. path. Physiologie [illegible]21 (19[illegible]8). — GRAWITZ, E.: Organischer Marasmus. Stuttgart: Enke 1910.

HEILMEYER, L.: Hungerschäden. Med. Klin. 194[illegible], 41. — HEUN, E.: Heilung durch Fasten und Rohsäfte. Zürich: Verlag Volksgesundheit (19[illegible]). — HIRSCHER, H.: Unterernährung und somatische Resistenz. Leipzig: Akad. Verlagsanst. 1953. — HOTTINGER, A., O. GSELL u. Mitarb.: Hungerkrankheit, Hungerödem, Hungertuberkulose. Basel: Schwabe 1948.

JANSON, W. M.: Die Ödemkrankheit. Leipzig (19[illegible]0). — JAKSCH: Hungerödem. Wien. med. Wschr. 1918, 23. — JORES, A.: Beobachtungen über Eiweißmangelschäden. Dtsch. med. Wschr. 1918, 65. — JECKERT: Der Eiweißmangelschaden. Dtsch. med. Wschr. 1946, 99.

KELLER, A.: Des Kindes Ernährung, Ernährungsstörungen und Ernährungstherapie in CZERNY u. KELLER, 2. Aufl. 2, 5—8. Leipzig und Wien (19[illegible]). — KEYS, A.: Nutrition. Ann. Rev. Biochem. 18, 487 (1949). — KEYS, A., u. Mitarb.: The biology of human starvation. Vol. I and II. Minneapolis: Univ. of Minnesota. Press 1950.

In die vorstehende Kostverordnung ist nicht eingesetzt der Alkohol der bei vielen Menschen ein besonders starker Appetitanreger ist und in manchen Fallen vor allem in Form von Sudwein evtl auch abends in Form von Bier kaum entbehrt werden kann

Wichtiger als alle Kostvorschriften hinsichtlich der einzelnen Nahrungsmittel sind genaue quantitative Angaben Leider ist gerade in Fragen der Diat das quantitative Denken vieler Ärzte sehr wenig geschult Allgemeine Angaben genugen vor allem fur die im Privathause durchzufuhrenden Mastkuren keineswegs sondern der Kostplan muß unter Mitwirkung der Kranken auf dessen Wunsche weitgehend Rucksicht genommen werden muß an der Hand von Nahrungsmitteltabellen in Gramm genau aufgestellt und berechnet werden Fur eine summarische Orientierung und Berechnung hinsichtlich der meisten Anordnungen genugt die große Tabelle auf S 146 Umfassender und vollstandiger ist die Zusammenstellung von SCHALL u HEISSLER die auch die Verdaulichkeit den Vitamin und Salzgehalt der Speisen mitangibt ferner die neuesten Tabellen von HEUPKE u ROST sowie GLATZEL (1954) Die ausfuhrlichsten Angaben finden sich bei J KONIG doch wird man fur praktische Fragen der Diat kaum je in die Lage kommen zu diesem Standardwerk greifen zu mussen

Zur Unterstutzung von Mastkuren sind eine Fulle von Nahrpraparaten in den Handel gebracht worden Eine Zusammenstellung der gebrauchlichsten Nahrpraparate mit Angaben uber Zusammensetzung und Nahrwert findet sich bei SCHALL Meist sind es Eiweißpraparate mit hohem N Gehalt Besonders appetitanregend sind die Fleischextrakte von denen der LIEBIGsche immer noch an der Spitze steht Im ubrigen haben Somatose Plasmon und Sanatogen und neuerdings Vitox und vor allem Tartex Hefepraparate am meisten Eingang gefunden Auch Organpraparate sind beliebt z B das aus Gehirnsubstanz gewonnene Promonta fur das PUBNER und SCHITTENHELM sich eingesetzt haben Der Wert solcher Nahrpraparate wird wohl im allgemeinen beim Publikum etwas uberschatzt Es sind ja meist nur Nahrstoffe in konzentrierter Form zum Teil durch die Herstellung denaturiert So entsprechen 100 g Somatose calorisch etwa 200 g magerem Rindfleisch doch ist der Eiweißgehalt der Somatose um etwa ein Drittel hoher

Von Medikamenten im eigentlichen Sinne wurden die Beruhigungsmittel ohne die man oft nicht auskommen kann bereits erwahnt Wesentliche Unterstutzung besonders bei Anamischen bringen Eisen und Arsenpraparate Besonders letztere *sind sehr zweckmaßig nachdem HENIUS unter v NOORDEN zeigte* daß Arsen die Oxydation verlangsamen kann Am zweckmaßigsten ist die Darreichung in einer auch fur den Geschmack angenehmen Form wie die Tinct ferr arsenic Athenstaedt die Arsenferratose Eisenredoxon oder ahnliche Praparate Verstarkt wird naturlich die Wirkung durch subcutane Applikation z B in Form von Arsacetin Solarson, Kakodyl Asthonin u dgl doch wird bei sehr elenden und nervos labilen Kranken diese Applikationsform oft auf Schwierigkeiten stoßen und deshalb unterlassen werden mussen

Eine sehr wesentliche Bereicherung hat die medikamentose Unterstutzung von Überernahrungskuren durch das *Insulin* erfahren (Zusammenfassung bei E VOGT) Es ist das Verdienst FALTAS diesen glanzenden Reservestoffbildner in die Behandlung Unterernahrter eingefuhrt zu haben Er ging dabei von dem Gedanken aus daß es auf diesem Wege gelingen mußte eine Hyperfunktion des Inselorgans herbeizufuhren und so das Korpergewicht kunstlich zu steigern Seine eigenen Versuche ubertrafen die Erwartungen indem in uberraschender Weise auch der Appetit der Kranken manchmal bis zum Heißhunger *sich steigert und so erst* die Gewichtszunahmen besonders gunstig ausfielen Alle folgenden Untersucher von denen

ich nur E. Vogt, Bauer, Nikl, Frank (Zusammenfassung bei E. Vogt) erwähne, haben Falta's Befunde bestätigen können. Auch wir sahen in vielen Fällen, wenn auch nicht immer, günstige Erfolge. An der Hand größeren Materials stellten sich dann gewisse Kontraindikationen heraus, wie fieberhafte Allgemein- und Organerkrankungen, vor allem Carcinome, ferner vasomotorische und hämorrhagische Diathesen. Schaden wird man hier auch mit kleinen Dosen nur selten anrichten, aber die Versager häufen sich dann. Die Technik dieser Insulinkuren ist recht einfach. Eine halbe Stunde vor dem Frühstück, evtl. auch vor dem Mittagessen mit kohlenhydratreicher Zusammensetzung werden steigend je 5—10 Einheiten subcutan injiziert, am besten 3—4 Wochen hindurch. Über diese Mengen hinauszugehen empfiehlt sich nur in Krankenhäusern unter fortlaufender Blutzuckerkontrolle und ist meist auch gar nicht nötig. Die mittleren Gewichtszunahmen betragen pro Woche etwa 2—3 kg; sie sind begleitet meist von einer günstigen Einwirkung auf Psyche und Appetit. Skeptiker haben hier in Analogie zur Insulinwirkung beim Diabetes zunächst nur an reine Wasserretentionen gedacht. Bis zu einem gewissen Grade ist das auch richtig, der Hauptsache nach handelt es sich aber um die Mengen, die zur echten Gewebs- und Reservestoffneubildung nötig sind. Dafür spricht, daß die Gewichte beibehalten werden und selbst auf Salyrgan nur zum kleinen Teil wieder verloren gehen. Versuche von Lublin sowie Schellong u. Hufschmid machen es wahrscheinlich, daß die günstige Insulinwirkung auf verbesserter Kohlenhydratverbrennung sowie vermehrter Glykogen- und Fettsynthese beruhen.

Literatur

I. Zusammenfassende Darstellungen (Z)

Apfelbaum, E.: Maladie de famine. Recherches cliniques sur la famine exécutées dans le ghetto de Varsovie en 1942. Amer. Jew. Joint Distribution Com. 1946, ref. Amer. Med. Assoc. 149, H. 2, S. 381 (1949). — Bansi, H. W.: Das Hungerödem und andere alimentäre Mangelkrankheiten. Stuttgart: Enke 1949. — Die Ödemkrankheit. Med. Klin. 1946, 273. — Somatische Spät- und Dauerschäden bei nach Dystrophie. Dtsch. med. Wschr. 1947, 1318. — Benedict, T. G., W. T. Miles, P. Roth u. H. Monmoth: Human vitality and efficiency under prolonged restricted diet. Carnegie Inst. of Washington Publ. 280 (1919). — Berning, H.: Die Dystrophie. Stuttgart: Thieme 1949. — Bertram, F.: Die Ernährungsschäden vom Standpunkte der centralen Regulationen. Dtsch. med. Wschr. 1948, 38 u. 68. — Brozek, Wells and A. Keys: Medical aspect of semi-starvation in Leningrad. Amer. Rev. Sov. 4, 70 (1946). — Bürger, M.: Die Ödemkrankheit. Erg. inn. Med. 18, 189 (1920). — Bürger, M.: Die Ödemkrankheit. Handb. d. inn. Med. 3. Aufl. VI, T. 2, 874 (1944).

Cance, Mc u. Mitarb.: Studies of undernutrition. Wuppertal 1946—1949. Med. Res. Council Spec. Rep. Ser. Nr. 27 (1951).

Feuchtinger: Fettsucht und Magersucht. Stuttgart: Thieme 1946.

Glatzel, H.: Fettsucht und Magersucht. Handb. d. inn. Med. 3. Aufl. VI 4 6 (1944). — Ernährungskrankheiten und Ernährungstherapie. Handb. d. inn. Med. IV, Aufl. VI/II 434 (1954). — Grafe, E.: Die Pathol. Physiologie d. Gesamtstoff- und Kraftwechsels bei der Ernährung des Menschen. München: Bergmann 1923. — Der Stoffwechsel bei Anomalien der Nahrungszufuhr. Handb. d. norm. u. path. Physiologie 5, 215 (1928). — Grawitz, F.: Organischer Marasmus. Stuttgart: Enke 1910.

Heilmeyer, L.: Hungerschäden. Med. Klin. 1946, 241. — Heun, F.: Heilung durch Fasten und Rohsäfte. Zürich: Verlag Volksgesundheit (1955). — Holscher, H.: Untersuchung und somatische Resistenz. Leipzig: Akad. Verlagsanst. 1947. — Hottinger, A., O. Gsell u. Mitarb.: Hungerkrankheit, Hungerödem, Hungertuberkulose. Basel: Schwabe 1948.

v. Jaksch: Hungeröd. in Wien. med. Wschr. 1918, 3. — Jansen, W. M.: Die Ödemkrankheit. Leipzig (1920). — Jones, A.: Beobachtungen über Eiweißmangelschäden. Dtsch. med. Wschr. 1918, 63. — Jekert: Der Eiweißmangelschaden. Dtsch. med. Wschr. 1947, 99.

Keller, A.: Die Kindesernährung. Ernährungsstörungen und Ernährungstherapie in Czerny u. Keller, 2. Aufl. 2. S. Leipzig und Wien (1930). — Keys, A.: Nutrition. Ann. Rev. Biochem. 18, 48 (1949). — Keys, A. u. Mitarb.: The biology of human starvation. Vol. I and Vol. II. Minneapolis: Univ. of Minnesota Press 1950.

spricht Bei ausgesprochenen klinischen Erscheinungen sind taglich 8—10 Dragees erforderlich Schwacher ist das Detavit der gleichen Firmen das neben 2400 iE Vitamin A noch 200 Vitamin D Einheiten enthalt Es schmeckt und riecht nicht mehr nach Tran so daß es eßloffelweise genommen werden kann (2—3 Eßloffel bei der Avitaminose) Ein weiteres Praparat ist Arovit (Hoffmann La Roche) ein Vitamin A Acetat mit 50000 iE/Dragee)

Gegen die lokalen Augenstorungen empfiehlt C BLOCH haufige Spulungen mit Aqua dest Aufstreichen von sterilem Vaselin auf Conjunctiva und Cornea unter Schutzverband Atropin bei Ulcerationen und Gefahr einer Iridocyclitis bei Panophthalmie Entfernung des Bulbus Neuerdings wird auch auf diesem Gebiete von den Antibioticis besonders Penicillin mit Recht reichlich Gebrauch gemacht

Die *Erfolge* der Therapie sind besonders in den Anfangsstadien ausgezeichnet Fast alle Erscheinungen gehen ganz zuruck nur auf den Augen konnen Narben und Hornhauttrubungen zuruckbleiben wenn der Prozeß dort schon zu weit fortgeschritten war Auch evtl Steinbildungen in den harnableitenden Wegen bleiben naturlich zuruck Hinsichtlich der leicht vermeidbaren harmlosen A Hypervitaminose mit Gelbfarbung (Xanthose) der Haut sei auf das Vitamin Kapitel verwiesen

Eine Vitamin A Hypervitaminose die sich bei Tieren leicht erzeugen laßt kommt bei Menschen spontan nur beim Genuß sehr großer Mengen (etwa 335 g = 7 4 Mill iE Vitamin A) von Eisbar und Robbenlebern (RODAHL u MOORE vor Die Symptome sind im wesentlichen Schlafsucht vermehrte Erregbarkeit und Kopfschmerzen in schweren Fallen Hautabschuppungen Die therapeutischen Dosen beim Menschen mussen schon um ein Vielfaches langere Zeit hindurch uberschritten werden um hypervitaminotische Symptome hervorzurufen

2 Die B_1-A und Hypovitaminose (Beri Beri)

Diese gestaltenreiche Mangelkrankheit ist ein Leiden ganz vorwiegend des fernen Ostens In China ist sie schon seit uber 1½ Jahrtausenden bekannt Ein chinesisches Lesebuch der Pathologie aus dem 7 Jahrhundert bringt schon eine gute Beschreibung (zit bei J SHIMAZONO) Die Chinesen nannten sie Kakke was Beindunst oder Beinkrankheit bedeutet und sich auf eine alte Theorie bezieht nach der ein gasformiger Krankheitsstoff in die Beine eindringt (K MIURA) Die Japaner ubernahmen im 17 Jahrhundert diesen Namen als die gleiche Krankheit auch bei ihnen mit dem Verzehren von poliertem Reis gehauft auftrat Der heute ubliche Name Beri Beri stammt anscheinend von BONTIUS (zit bei SCHEUBE) aus Batavia der im 17 Jahrhundert die ersten Nachrichten uber dieses Leiden nach Europa brachte Das Wort wird meist von dem hindustanischen Wort Beri = Schaf abgeleitet angeblich weil der ataktisch paretische Gang der Kranken an den schwankenden Gang der Schafe erinnert Es ist eine vorwiegend tropische und subtropische Krankheit die gehauft im sudlichen Asien den ostasiatischen Inseln Japan Indonesien Vorderindien vereinzelt auch in Madagaskar Mauritius und Brasilien vorkommt Nach AALSMEER ist die sogenannte okzidentale Beri Beri die vielfach bei Dipsomanen gefunden wird ein grundlegend anderes Leiden

In Europa war Beri Beri fruher nur bei Eingewanderten aus den genannten Gebieten und in schlecht versorgten Gefangnissen und Gefangenenlagern zu sehen Hypovitaminotische Erscheinungen in Gestalt von Ödemneigung und Herzstorungen brachte die deutsche Hungersnot in den letzten Jahren der beiden Weltkriege und hinterher vermehrt mit sich Vollentwickelte Krankheitsbilder scheinen aber nicht beobachtet zu sein auch nicht in Konzentrations und Gefangenenlagern im Gegensatz zum Hungerodem mit dem es sich auch kom

binieren kann. Das ist erstaunlich, da nach STEPP u. Mitarb. (Z) schon in normalen Zeiten die Vitamin B_1-Versorgung in Deutschland nicht immer optimal ist, zumal nicht bei Fieber, Hyperthyreose, Enteritiden mit ihrem erhöhten Bedarf.

Die Zahl der Todesopfer in Japan war zeitweise sehr groß (1923 nach BÄLZ u. MIURA 26796 unter 1332485 Gesamttodesfällen).

Die ersten klinisch-anatomisch exakten Beschreibungen stammen aus Japan von den beiden deutschen Ärzten BÄLZ u. SCHEUBE in den Jahren 1882/1895—97. Es kamen dann die epochemachenden Untersuchungen von EYKMAN aus javanischen Gefängnissen, die den exakten Beweis erbrachten, daß die Ursache der Krankheit das Essen von poliertem Reis ist. Mit der Isolierung des Schutzstoffes, seiner chemischen Aufklärung und Synthese als Aneurin oder Thiamin sowie seiner heilenden Wirkung ist heute die Ätiologie völlig geklärt, so daß es sich erübrigt, auf die älteren Theorien (Infektions-, Intoxikations- und Stoffwechseltheorie) (Besprechung bei SHIMAZONO sowie BICKNELL u. PRESCOTT (Z)) noch einzugehen.

Da ich über eigene Erfahrungen hinsichtlich der vollentwickelten Krankheit nicht verfüge, folge ich in der Beschreibung der ausgezeichneten Darstellung des wohl besten Kenners der Krankheit, J. SHIMAZONO in Tokyo, der viele Tausende von Kranken gesehen hat und die wichtigste Literatur bringt. Ferner sei auf die ausführliche Bearbeitung des Vitamins B_1 und seiner Avitaminose von BICKNELL u. PRESCOTT (Z) (mit 303 Literaturangaben) sowie von STEPP u. Mitarb. (Z) verwiesen.

Die spontane Krankheit beginnt meist schleichend in den Sommermonaten oder im Frühherbst, oft im Anschluß an starke Anstrengungen, Unfälle, Infektionen und Magendarmerkrankungen und dauert mehrere Wochen und Monate, sogar über ein Jahr.

Sie tritt in 4 verschiedenen Formen auf, die nach Prävalieren des jeweiligen Hauptsymptoms benannt werden: 1. die sensibel-motorische, 2. die trockne atrophische, 3. die hydropische und 4. die akut-perniziöse cardiale Form (Shoshin = Herzstoßen) Beri-Beri fulminans. Von leichten, das Allgemeinbefinden kaum berührenden Graden kommen alle Übergänge bis zum meist tödlich endenden Herzkollaps vor.

Ein schweres allgemeines Krankheitsbild besteht meist nicht. Die gewöhnlichen Klagen sind zu Anfang Mattigkeit der Beine, Herzklopfen, Appetitlosigkeit, evtl. Druck in der Magengegend. Dann treten leichte Ödeme, Hyperästhesien der Unterschenkel hinzu, ferner eine Reihe nervöser Störungen, wie abnorme Reizbarkeit, Kopfschmerz und Schwindelgefühl. Im Shoshin nehmen die kardialen Klagen, zu denen ausgesprochene Dyspnoe sich gesellt, und gastro-intestinale Störungen zu. Auch Hautsymptome im Sinne hämorrhagischer Diathese können auftreten. Fieber besteht nur in schweren Fällen und ist auch hier anscheinend meist durch Komplikationen (z. B. Reaktivierung einer alten Tuberkulose, Angina, Influenza usw.) bedingt.

Von allen *Organsymptomen* scheinen diejenigen kardiovascularer Art die konstantesten zu sein. Subjektiv sind es Herzklopfen bei kleinsten Anlässen, Druckgefühl und Atemnot. Das *Herz* zeigt bei der Untersuchung eine Verstärkung und Verlagerung des Spitzenstoßes nach links. Dilatation und Hypertrophie betreffen aber vorwiegend den rechten Ventrikel. Dem entspricht eine Akzentuation des 2. Pulmonaltones. Der 1. Ton kann an der Spitze und etwas höher unrein bis zum Geräusch werden, doch ist es anscheinend nicht endokarditischer Natur. Der Puls ist frequent, oft klein und weich bei gewöhnlich normalem maximalem, aber oft niedrigem diastolischem Blutdruck. Erst mit bedenklicher Zunahme der Kreislaufschwäche gehen die Blutdruckwerte herunter. An den großen Gefäßen sind auffallend häufig epigastrische Pulsationen und sehr laute Gefäßtöne besonders an

der Curalis zu finden Das Beri Beri Herz ist sehr labil was sich in der gesteigerten Reaktion auf Atropin und Adrenalin äußert Ausführliche Untersuchungen von ALSMEER u WENCKEBACH und von ALSMEER allein ergaben beim schwer geschädigten Beri Beri Herzen eine auffallende Verkürzung des P R Intervalles im Elektrokardiogramm Da ähnliche Veränderungen beim Froschherzen das in hypotonischer Salzlösung schlägt gefunden werden machte WENCKEBACH die sehr ansprechende Annahme daß auch bei Beri Beri ein Ödem des Herzmuskels vorliegt Ausgesprochene schwere Kreislaufinsuffizienz zeigt die akute perniziöse Form die ihren Namen Shoshin nach dem Herzstoßen hat Dyspnoe, Cyanose *allgemeine Prostration kleiner frequenter arhythmischer Puls* beherrschen das Bild während es zu einer mangelhaften Blutverteilung mit stärkeren Stauungserscheinungen nur im Endstadium kommt

Das zweite führende Symptom sind die *Ödeme* Sie machen das Gesicht gedunsen und treiben die Fuß und Beinkonturen auf Die Ödeme sind meist nicht uniformiger Natur bei stärkerer Wassersucht können sich Ergüsse in die Körperhöhlen einstellen Die Genese der durch Herz und Nierenaffektionen nicht bedingten Hydrophilie ist ganz analog dem Hungerödem noch umstritten Meist besteht eine Hypoproteinämie Reststickstofferhöhungen und Indicanämien finden sich anscheinend nur bei Herz oder Niereninsuffizienz Nur bei solchen Störungen finden sich auch Eiweiß und Formelemente im Harne Eine Nephritis ist stets akzidentieller Natur Neuerdings wird sie von AALSMEER auf eine NaCl-Stoffwechselstörung zurückgeführt

Blut Eine stärkere Anämie gehört nicht zu den Zeichen der unkomplizierten Beri Beri erniedrigte Zahlen für Hämoglobin und Erythrocyten können vorübergehend durch Hydrämie vorgetäuscht werden Auch die Leukocytenzahlen sind in der Regel normal nur im Shoshin sind sie oft erhöht Zu erwähnen wäre noch eine häufige aber nicht konstante Eosinophilie (bis 25 2%) in sehr schweren Fällen) Oft besteht eine Lymphocytose die Blutplättchen sind deutlich vermehrt bis zu einer Million und darüber Die Produktion der Antikörper ist herabgesetzt der opsonische Index erniedrigt

Über *dyspeptische Beschwerden* wird in $^1/_4$ bis $^2/_3$ der Fälle geklagt Selten sind es eigentliche Schmerzen meist nur Appetitlosigkeit Druck und Völle in der Magengegend stürmischere Erscheinungen wie Übelkeit und Erbrechen in der Regel nur beim Shoshin da aber als charakteristische Zeichen Die Prüfung der sekretorischen und motorischen Funktion des Magens ergibt wechselnde Befunde meist besteht Achylie stärkere motorische Insuffizienzen scheinen fast nie vorzukommen

Die *Darmtätigkeit* ist meist träge Leber und Milz werden primär anscheinend nicht affiziert wohl aber sobald es zu Stauungen kommt Dann können sich ausgesprochene Leber und Milztumoren entwickeln Ikterus und Gallenfarbstoffe fehlen. Störungen der äußeren oder inneren Sekretion des Pankreas finden sich nur in schweren Fällen im Sinne einer gewissen Unterfunktion die sich exkretorisch in einer Fermentverminderung im Duodenalinhalt zu erkennen gibt

Auch der *Grundumsatz* bei der Beri Beri ist vor allem von japanischen Autoren eingehend studiert worden Er ist in der Regel normal doch finden sich auch Abweichungen nach beiden Seiten, Steigerungen über +15% bei sehr starker Kreislaufbeteiligung vor allem bei ausgesprochenen Insuffizienzen und daher wohl durch diese bedingt Erniedrigungen bis zu —40% bei ausgedehnten Lähmungen Da sonst derartige Nervenprozesse niemals Senkungen der Oxydationen in so großem Ausmaße machen muß man hier wohl ganz analog den Tierexperimenten an eine direkte Einwirkung der Avitaminose auf die Verbrennungen denken

Der N-*Umsatz* scheint starken Schwankungen zu unterliegen, die im wesentlichen wohl durch die Veranderungen im Wasserhaushalt bedingt sein durften. Der Anteil der einzelnen N-haltigen Komponenten am Gesamt-N des Harns ist nicht gegenuber der Norm verschoben, nur auf der Hohe des Shoshin konnen NH_3 und Aminosaurenfraktion prozentual zunehmen. Nichts spricht fur einen abnorm großen Eiweißzerfall. Die Kochsalzausscheidung ist weitgehend von der Diurese abhangig. Der Phosphorstoffwechsel dem seinerzeit SCHAUMAN eine besondere Bedeutung auch in atiologischer Beziehung beimaß, zeigt keine wesentlichen Veranderungen. Schwere Falle zeigen ein gewisses Defizit, das auch fur Kalk gilt. Diurese und Ernahrung scheinen fur Ausscheidung und Bilanz die entscheidende Rolle zu spielen. Dasselbe gilt wohl auch fur die anderen Komponenten des Mineralstoffwechsels.

Storungen von seiten des Nervensystems sind so gut wie immer vorhanden und daher diagnostisch von entscheidender Bedeutung. Mindestens nach der subjektiven Seite hin in Gestalt von leichten Schmerzen und Paraesthesien werden sie auch im leichtesten Falle und in den Anfangsstadien anscheinend nie vermißt.



Abb. 14. Armparalyse bei Beri-Beri (nach BÄLZ und MIURA)

Der Charakter der Nervenstorungen ist durchaus der einer *Polyneuritis* sowohl in der sensiblen wie in der motorischen Sphare. Die Sensibilitatsstorungen bestehen vorwiegend im Sinne einer Hypasthesie fur alle Sinnesqualitaten, zuerst fur feine Beruhrung, oft auch fur die Tiefensensibilitat. Dabei sind unabhangig von scharf umschriebenen Ausbreitungsgebieten der Hautnerven ganz bestimmte Korperzonen bevorzugt. Nach MIURA sind es in absteigender Haufigkeit: Zehen, Fuß, rucken bzw. Seitenflachen der Unterschenkel, Fingerspitzen, vor allem volar, Unterbauch und Umgebung des Mundes. Von diesen Pradilektionsstellungen breiten sich dann die sensiblen Ausfalle mit Zunahme der Storungen in die Nachbarschaft aus. Fast immer bleiben Hals, Nacken und Kopfhaut frei. Am Rumpf sind die obersten Brustpartien am seltensten und auch dann nur in leichter Form ergriffen. Das Auftreten der Sensibilitatsstorungen ist auffallend symmetrisch, außer in den ersten Anfangsstadien scheint ein Halbseitentyp so gut wie nie vorzukommen. Hyperaesthesien fehlen ganz.

Die *Motilitatsstorungen* schwanken zwischen den leichtesten Herabsetzungen der groben Kraft bis zu volligen Paralysen. Sie setzen ebenfalls symmetrisch distal an der Peripherie zuerst ein, und zwar zuerst an den Beinen. Je langer die Nervenfaser, um so eher wird sie affiziert. Die Dorsalflektion des Fußes leidet meist zuerst, auch an den Handen sind zuerst die vom Radialis innervierten Muskeln ergriffen. Abb. 14 von BALZ und MIURA gibt dafur ein gutes Beispiel. Rumpf und Bauchmuskulatur kommen erst an die Reihe, wenn die Extremitaten bereits schwer in

Graf... Stoffwechselkrankheiten ... Aufl.

1 Betabion (E Merck Darmstadt) in Ampullen zu 5 mg (synth Aneurinchlorid Hydrochlorid) Tabletten zu 3 mg der gleichen Art Betabion forte mit 25 m B_1 pro Kubikzentimeter sowie fortissime mit 100 mg in Ampullen

2 Betaxin (J G Farbwerke Elberfeld) in gleicher Art und Starke wie Betabion

3 Benerva (Hoffman La Roche Berlin und Basel)

Ferner seien erwahnt Kombinationspraparate wie Benzym (Blaes u Co Munchen) *Provit (I G Farben) B Vitrat Dibionta (Merck Darmstadt) Betacholin* (Nordmark) Vitamultin u a Sehr vitaminreich sind auch die zum Teil sehr wohl schmeckenden Hefepraparate Levurinose (Blaes Munchen) mit 20 mg % Cenovis Extrakt (17 mg %) Vitox Tartex und das englische Praparat Marmite (The Marmite Food Extract Co Ltd London) Die Dosierung der reinen Praparate am besten in Form von Injektionen richtet sich nach der Starke der vorliegenden Krankheitserscheinungen Die Mengen schwanken zwischen 10—12 mg taglich so lange bis Ödeme Herzerscheinungen und Lahmungen ganz zuruckgegangen sind was selbst bei intensivster Behandlung außer in ganz abortiven Fallen mehrere Wochen und Monate dauert

Erwahnt sei daß Vitamin B_1 Praparate in großem Umfange sowohl in der Neurologie wie in der inneren Medizin angewandt werden (naheres bei STEPP KÜHNAU u SCHRODER (Z) sowie BICKNELL u PRESCOTT [Z]) da man vielfach B_1 hypovitaminotische Zustande vermutete Ja man kann fast sagen es gibt keine Krankheit dieser Gebiete bei der sie nicht versucht sind und einzelne Befurworter gefunden haben Unter den Nervenkrankheiten sind es Poly und *Mononeuritiden jeder Art Poliomyelitis Encephalitis Chorea Neuralgien* selbst multiple Sklerose Facialisparese und periphere Durchblutungsstorungen Von inneren Krankheiten seien Magendarmerkrankungen jeder Art kardiovascularn Storungen Lebererkrankungen M Basedow selbst Gicht und Diabetes erwahnt

Auch in anderen Zweigen der Medizin Padiatrie und Gynakologie selbst Augenheilkunde wird reichlich mit Aneurin gearbeitet Zweifellos herrschte eine gewisse Zeit besonders in Deutschland eine erstaunliche Polypragmasie mit Vitamin B_1 Die Kriegs und Nachkriegsjahre haben dem Einhalt geboten und es laßt sich heute noch nicht ubersehen was als dauernder Bestand in die Therapie eingehen wird Nach meinen eigenen Erfahrungen wird es nicht sehr viel sein, jedenfalls nicht hinsichtlich objektiver Beeinflussungen der zahlreich eingegangenen Leiden Die subjektiven Beschwerden werden wohl haufiger gunstig beeinflußt Auch das ist schon ein gewisser oft suggestiver Erfolg der zu begrußen ist Ein Versuch lohnt sich wohl in jedem Falle da Schaden nicht angerichtet werden kann *Uberdosierungen* sind nicht zu befurchten und von einer B_1 Hypervitaminose ist bisher nichts beim Menschen bekannt geworden Toxische Erscheinungen selbst bei Tieren treten erst bei enorm hohen Dosen auf (100—600 mg/kg)

3 Die B_2-A- und Hypovitaminose (A-Riboflavinose oder A-Lactoflavinose)

Zu den 5 lange bekannten Avitaminosen ist seit etwa 20 Jahren (1938) eine neue und 2 Mangelkrankheit des Vitamin B Komplexes hinzugekommen die A Lactoflavinose oder A Riboflavinose wie die Englander und Amerikaner sie nennen Es war von vorneherein sehr wahrscheinlich daß bei der elementaren Bedeutung des Atemfermentes nicht nur experimentell bei Tieren sondern auch beim Menschen Mangelerscheinungen auftreten konnen Das ist auch tatsachlich der Fall wenn auch in weit schwacherer Weise als bei Tieren

STANNUS beschrieb zuerst 1911 einen eigenartigen Symptomkomplex mit Schmerzhaftigkeit von Zunge und Lippen Exkoriationen und Entzundungen an

den Mundwinkeln, Präputium, Vagina und Anus sowie eine Dermatose des Scrotums. Als Ursache nahm er eine Mangelernährung an, näher definieren konnte er sie natürlich nicht. Weitere Beschreibungen gleicher oder ähnlicher Art erfolgten von BAHR aus Ceylon (1915), SCOTT aus Jamaika (1918), GOLDBERGER u. TANNER aus amerikanischen Gefängnissen, aus Westafrika, Westindien und Malaien von MOORE (1930), der eine retrobulbäre Neuritis als neues Symptom hinzunahm; aber erst SEBRELL u. BUTLER (1938) haben das Verdienst, das gesamte Krankheitsbild umrissen und als Ariboflavinose erkannt zu haben.

GOLDSMITH sowie SPIESS u. BUTT (Z) behaupten, daß in den Vereinigten Staaten diese Krankheit die häufigste Avitaminose sei und daß wahrscheinlich Millionen von Einwohnern bis in die höchsten Kreise davon in leichter Form betroffen seien.

Auch in Deutschland war sie wahrscheinlich in den Unterernährungsjahren weit häufiger als es gewöhnlich angenommen wird, da sie noch nicht die genügende Beachtung gefunden hatte. Manche Mundwinkelstomatitis mag auf ihr beruhen bzw. beruht haben.

Meist ist sie kombiniert mit anderen B-Komplexleiden, besonders Pellagra. Es ist das verständlich, da die Wirkstoffe dieser Gruppe in den Nahrungsmitteln stets zusammen vorkommen oder zusammen fehlen. Nur im Tierexperimente lassen sich scharf umrissene Partialstörungen hervorrufen.

Ursachen der Ariboflavinose sind neben erhöhtem Bedarf im Wachstum, in der Schwangerschaft, beim Stillen, ferner bei Infekten und M. BASEDOW einseitige Diäten wie bei Geschwürsleiden, Hypertension, Stoffwechselkrankheiten und allergischen Zuständen, ferner Verdauungskrankheiten mit mangelnder Resorption und Diabetes. Auch der chronische Alkoholismus soll nach SPIESS u. BUTT (Z. S. 457) manchmal eine auslösende Rolle spielen.

Die *Prodromalerscheinungen* in Gestalt von allgemeiner Nervosität, Appetitlosigkeit, Verdauungsstörungen, Kopfschmerzen und Arbeitsunlust sind uncharakteristisch und vieldeutig. Schon eher weist Brennen in der Haut, in den Mundwinkeln und in den Bindehäuten in die richtige Richtung.

Die *Symptome* der ausgesprochenen Krankheit betreffen außer dem Wachstumsstillstand bei Säuglingen und Kindern vor allem die Haut, die Schleimhäute, die Augen, den Darm, die Blutbildung und vielleicht das Nervensystem.

In den *Lippen* und ihren Schleimhäuten, besonders an den Mundwinkeln, entstehen Entzündungen mit Rötungen, Schwellungen und Rhagaden (*Cheilosis*). Die Lippenschleimhaut wird glatt und glänzend. Auch die Zunge kann abnorm anschwellen, rot und rissig werden und brennende Schmerzen erzeugen. Die Rhagaden werden meist sekundär infiziert, gewöhnlich mit Staphylokokken.

Auch an den Nasolabialfalten und Ohren kann sich eine fettige, schuppende Desquamation von seborrhoischem Typus mit anschließender Hyperkeratose entwickeln. Die Haut neigt im allgemeinen zu Comedonen und Acne rosacea. Ähnliche Veränderungen wie an den Lippen kommen auch im Schlundkopf und der Speiseröhre mit anschließender Atrophie der Schleimhaut (PLUMMER-VINSON-Symptom) sowie am Anus und den äußeren Genitalien inklusive Vagina der Frau vor.

In den *Augen* beginnt das Leiden mit einer Blepharitis und Conjunctivitis mit Brennen, Fremdkörpergefühl, Lichtscheu und vermehrter Tränensekretion, eventuell Blepharospasmus. Die Lidwände sind entzündet und bekommen Rhagaden. Von hier aus greift der Prozeß die Schleimhäute der Bindehäute sind geschwollen. Von hier aus greift der Prozeß, wie vor allem Spaltlampenuntersuchungen von SYDENSTRICKER u. Mitarb. zeigten, sehr leicht auf die Randpartien der Cornea über. Man sieht feine Gefäßinjektionen und -neubildungen. BICKNELL u. PRESCOTT (Z) bringen dafür sehr

charakteristische Bilder In schweren Fallen kommt es zu einer ausgesprochenen oberflachlichen und tiefen *Keratitis mit Leukocytenimfiltraten und Phlyktanen* die auf Lactoflavinbehandlung meist restlos verschwinden Nur sehr selten greift der Prozeß auf Iris und Linse (Cataract) uber Haufiger sind Mydriasis und Akkomodationsschwache Das zentrale Sehvermögen kann sich vor allem in der Dunkelheit verschlechtern was vielleicht mit der Bedeutung des Lactoflavins fur die Regeneration des Sehpurpurs und die Verwertung des Vitamins A in der Retina zusammenhangt SJÖGREN hat 1933 ein wahrscheinlich hierher gehoriges Syndrom mit trockener Keratokonjunktivitis trockener Stomatitis Atrophie von Zungen und Mundschleimhaut trockener Rhinopharyngotracheitis und zum Teil febrilen entzundlichen Gelenkerscheinungen beschrieben das auf Vitamin B_2 gut reagiert (FRANCESCHETTI VANOTTI dort Lit)

Von Seiten des *Magendarmkanals* kommt es haufig zu Achylie und chronischen Durchfallen Vor allem die Fettausnutzung leidet Schon vorhandene Durchfälle der verschiedensten Genese die an und fur sich schon die Entstehung einer A Lactoflavinose begunstigen verstarken noch die sturmischen Darmsymptome Manchmal wenn auch relativ selten kann die Hamoglobinbildung leiden Es entstehen *maßige hypochrome Anamien und Hyperbilirubinämien* sowie eine *Porphyrinurie*, die VANOTTI sogar als eine regelmaßige Folgeerscheinung eines Lactoflavinmangels angibt Ob letzteres richtig ist mochte ich bezweifeln VANOTTI selbst spricht nicht mehr davon in seiner neuesten Beschreibung der Porphyrinurien und Porphyrinkrankheiten und in den neuesten zusammenfassenden englischen und amerikanischen Darstellungen wird sie uberhaupt nicht erwahnt Es durfte sich wohl eher um die Teilerscheinung einer gleichzeitig vorhandenen Pellagra handeln Ob auch Schadigungen des *Zentralnervensystems* bei dieser Avitaminose vorkommen ist noch umstritten Nur fur die retrobulbare Neuritis die sich zu einer Opticusatrophie steigern kann ist sie ziemlich allgemein anerkannt Ob auch cerebellare Symptome wie Schwindel Nystagmus Tremor Ataxie ferner Muskelasthenie und hypotonie und leichter Parkinsonismus zum Krankheitsbilde gehören scheint mir sehr zweifelhaft Von amerikanischer Seite wird das auch abgelehnt

Als Sonderart der Ariboflavinose wird gewohnlich (MEULENGRACHT u BICKEL, LUNDH u GEILL) das schon genannte PLUMMER VINSONsche *Symdrom betrachtet charakterisiert durch Glossitis Anamie Dyspepsie und* Achlorhydrie fast ausschließlich bei Frauen Es scheint die Form zu sein welche die Krankheit in nördlichen Breiten (Kanada Skandinavien Nordrußland) annimmt oft in Kombination mit anderen Avitaminosen (Pellagra und Skorbut) Ob sie wirklich eine Ariboflavinose darstellt scheint mir noch fraglich [vgl auch BICKNELL u PRESCOTT (Z)] da die Erfolge der Lactoflavintherapie hier umstritten sind Moglicherweise handelt es sich zum Teil um Pellagraerscheinungen

Die wichtigsten Symptome dieses Krankheitskomplexes den KNUT HAMSUM in seinem Fischerroman August Weltumsegler anschaulich beschrieben hat sind atrophische Schleimhautveranderungen in Pharynx und Larynx mit Schluckbeschwerden Trockenheit und Brennen im Munde Heiserkeit Cheilosis ferner trophische Storungen *an den Nageln (Nagelbettrhagaden Bruchigkeit* und Ablosung) Achlorhydrie und hypochrome Anamie

Die scharfe Abgrenzung einer reinen A Lactoflavinose gegenuber Pellagra ist aus den schon vorher erwahnten Grunden außerordentlich schwierig denn praktisch geht ein Riboflavinmangel fast immer mit einem Nicotinsauremangel Hand in Hand so daß sich die Ausfall erscheinungen beider Avitaminosen kombinieren und vermischen Daher ist eine scharfe Trennung oft nicht moglich STEPP KÜHNAU u SCHRODER (Z) nehmen an daß manche Symptome die bisher auf das

Konto der Pellagra gesetzt werden der A Lactoflavinose zuzurechnen waren wenn sie besser auf Lactoflavin wie auf Nicotinsäure oder erst auf eine Kombination von beiden reagieren

Die *Diagnose* dieser B Avitaminose stutzt sich zunachst auf den Nachweis einer Mangelernahrung in der Milch Fleisch und grune Gemuse fehlen oder sehr starke Durchfalle bestehen

Im ubrigen ist das Zusammentreffen einer Mundwinkelstomatitis und Cheilosis mit den geschilderten Augensymptomen der großen dicken Zunge (Magentazunge) den seborrhoischen Haut und Schleimhautveranderungen wegweisend In zweifelhaften Fallen gibt der Erfolg der Lactoflavinbehandlung den Ausschlag wenn auch vielleicht die Einstellung auf das einzelne Vitamin beim ganzen B Komplex nicht so scharf ist wie bei anderen Avitaminosen

Die *Prognose* ist bei rechtzeitiger Behandlung immer gut doch sind bei langem vollstandigem Lactoflavinmangel auch vereinzelt Todesfalle beschrieben [Field und Wise zit bei Bicknell u Prescott (Z)] unter den gleichen Erscheinungen wie im Tierexperimente (Krampfe Leberverfettung und Kollaps)

Die *Therapie* verwendet in erster Linie Vitamin B_2 reiche Nahrungsmittel Zu diesen gehoren vor allem Trockenhefe Leber und Leberextrakte Herzmuskel Nieren und Fischrogen (1—5 mg %) Den fast 10 Teil armer (0 2—0 6 mg %) sind die pflanzlichen Nahrungsstoffe wie Vollmehl Spinat grune Bohnen und einzelne Pilzarten (Champignon und Reitzker) Der Optimalbedarf des Korpers betragt nach zahlreichen experimentellen Untersuchungen [Lit bei Lang Lanke (Z) 2 224 (1936)] bei Menschen 1 8—2 mg bei besonderen Beanspruchungen des Korpers 3—4 mg

Bei avitaminotischen Erscheinungen muß je nach Starke bis auf 5—6 mg taglich in die Hohe gegangen werden

Die Einverleibung der *Praparate* muß wegen der oft vorhandenen Resorptionsstorungen des Magendarmkanals oft parenteral erfolgen

Kristallisiertes Lactoflavin liefern die IG Farbwerke Bayer E Merck Hoffmann La Roche (Beflavin) in Ampullen zu 5—10 mg und Dragees zu 3 mg Sehr gehaltreich sind auch Campolon und Pernaemyl (etwa 20 mg %) ferner der Vitaminkomplex (B V K) Roche mit 2 und 4 und 15 mg sowie das Polybion Merck mit 2 mg

Zum Schlusse sei noch erwahnt daß wie bei jedem Vitamin so auch beim Lactoflavin Versuche bei allen moglichen nicht avitaminotischen Krankheiten mit ahnlichen Erscheinungen angestellt wurden und z T noch angestellt werden Die Dermatologen verwenden es bei ungefahr allen Dermatitiden und Dermatosen selbst luetischen Keratitiden die Gynakologen bei unspezifischem Fluor und Vaginitis Bei Herz und Leberkrankheiten vor allem mit Ödemen und Ascites soll es diuretisch wirken bei Phlorrhizin und renalem Diabetes die Glykosurie herabsetzen Die Erfolge sind wechselnd und selten wirklich uberzeugend

4 Die Pellagra

Das Wort Pellagra erscheint zuerst in einer Arbeit von Frappoli (1771) und bedeutet Rauhhaut (pelle agra) Die erste nahere Beschreibung (1730) geht aber schon auf Casal einen spanischen Arzt nach dem der Pigmentring am Halse seinen Namen hat zuruck Die ursprunglich in Europa nur in Spanien Italien und auf dem Balkan vorkommende Krankheit trat 1864 auch in Amerika auf 1881 wurden hier bei 16 5 Millionen Einwohner 100000 Pellagrakranke gezahlt Nach Sebrell [zit bei Spiess u Butt (Z)] starben im Jahre 1930 allein im Staate Nordkarolina 1017 Personen an Pellagra 6mal soviel wie an Diphtherie und 20mal

Sehr instruktive Bilder bringen auch die Darstellungen von LAVINDER sowie BICKNELL u. PRESCOTT (7).

Der Verdauungstractus ist in seinen Schleimhäuten fast immer mit ergriffen, manchmal sogar zuerst.



Abb. 1. Gesicht und Brustverfärbung bei Pellagra.
(Abb. aus Handb. d. Haut- und Geschlechtskrankheiten Bd. IV/ ... Springer Verlag 1933)

Die Schleimhäute des Mundes werden rot und schwellen an. Manchmal entwickelt sich eine ausgesprochene Cheilosis und Stomatitis mit Speichelfluß. Häufiger aber ist eine desquamierende Glossitis, die zu einer lingua geographica führt, eventuell mit aphthösen Geschwüren.

In ausgesprochenen Fällen fehlen fast nie Magendarmsymptome mit Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen und Leibschmerzen. Im Magen besteht Achylie, zum Teil sogar eine histaminrefraktäre. Der Darm reagiert mit Obstipation, dann aber setzen oft profuse, faulig gärige Durchfälle infolge Entzündung der gesamten Darmschleimhaut und abnormer Gärungsprozesse wie bei Sprue ein. Sie führen in Verbindung mit der herabgesetzten Nahrungszufuhr zu einer Senkung des Grundumsatzes, negativer N-Bilanz, Porphyrinurie (Koproporphyrin) als Ausdruck einer Leberschädigung und starker Abmagerung. Manchmal kann infolge der Sekundärinfektionen auch mäßiges Fieber bestehen. Anämien und kardiovasculäre Störungen (Tachykardie, Hypotonie, EKG-Veränderungen) sind nicht selten.

Das *Nervensystem* ist bei der Pellagra in einer Starke mitbetroffen wie bei keiner anderen Avitaminose auch nicht bei der Beri Beri Teils liegen sie auf neurologischem Gebiete hauptsachlich aber in der psychischen Sphare Sowohl die peripheren Nerven konnen im Sinne einer Polyneuritis mit Schmerzen Sensibilitatsstorungen seltener mit schlaffen Paresen affiziert werden wie auch das pyramidale und extrapyramiale System So konnen sich epileptische Anfalle Pupillenstorungen spastisch ataktische Paresen entwickeln Blase und Mastdarminnervationen bleiben fast immer intakt In einem Drittel der Falle entwickeln sich ausgesprochene psychische Veranderungen bis zu echten Psychosen CERF u a haben sie eingehend beschrieben In leichten Fallen sind es nur pseudoneurasthenische Erscheinungen wie Ubererregbarkeit rasche Erschopfung Schlaflosigkeit Stimmungsschwankungen vorwiegend depressiver Art Nachlassen von Gedachtnis Konzentration und Auffassungsgabe In 5—10% der Falle entwickeln sich vor allem in chronischen Fallen nach C H LAVINDER ausgesprochene Psychosen und zwar fast jeder Art Es sind nicht nur akute Verwirrungszustande mit Halluzinationen und Angstpsychosen sondern auch Bilder die an Schizophrenie mit Stuporen echte Melancholien manisch depressives Irresein erinnern und von diesen Krankheiten schwer oder gar nicht zu trennen sind Werden diese Kranken nicht beizeiten in Irrenanstalten untergebracht so kann es zu kriminellen Handlungen und sogar zu Selbstmord kommen wie ich es selbst in einem Falle erlebte und wie es auch sonst beschrieben ist (vgl STRAMBI u BABCOCH u a)

Die Pellagra ist wie alle Avitaminosen ein chronisches Leiden das sich unbehandelt uber viele Monate und Jahre erstrecken kann Zu bestimmten Jahreszeiten besonders Fruhling und Fruhsommer kommt es meist wohl in Abhangigkeit von der Ernahrung zu akuten Schuben die sich nur zum Teil zuruckbilden Der allgemeine Krafteverfall und die Abnahme der immunitaren Resistenz begunstigt das Auftreten von Infektionen nicht nur harmloser lokaler Art wie sie schon erwahnt wurden sondern auch von Bronchitis Pneumonie Tuberkulose und Sepsis Auch eine Nephritis die primar nicht zur Pellagra gehort kann sich einstellen Alles das zeigt daß wir hier ein sehr ernstes Leiden vor uns haben

Die *Prognose* der unbehandelten Krankheit ist recht ungunstig Die Mortalitat betragt dann etwa 10% 1928 starben in den Sudstaaten von Nordamerika 7060 Pellagrakranke d h 22 4 auf 100000 Einwohner 1940 war die Zahl bereits auf 3 auf 100000 zuruckgegangen 1938 erlagen in ganz Nordamerika von einer halben Million dieser Kranken jahrlich nach DE KLEINE noch 3000 d h 7% In Chile betrug die Mortalitat nach ALESSANDRI u Mitarb sogar 1942 noch 26%

Mit der Entdeckung der Pellagra als Nicotinsaureavitaminose und mit der Durchfuhrung einer entsprechenden Behandlung ist die Mortalitat rapide weiter abgesunken Selbst ganz Schwerkranke lassen sich noch heilen und zwar meist ohne Residuen Nur verwahrloste unerkannte und deshalb unbehandelte Kranke sterben heute noch in den Kulturlandern an dieser Krankheit meist infolge Erschopfung und Kreislaufkollaps

Die *Diagnose* der Pellagra ist wenn die 3 D (Dermatitis Diarrhoe Dementia) vorhanden sind kaum zu verfehlen Schwierigkeiten kann nur die Hypovitaminose machen Zur Erkennung des entscheidend wichtigen Erythems gehort Erfahrung Sind bereits Pigmentierungen da so ist die Diagnose sicher Darm und Nervensymptome sind zu uncharakteristisch um aus ihnen allein einen sicheren Schluß zu ziehen In Deutschland wird die Natur der Krankheit wohl oft ubersehen weil nicht an sie gedacht wird Es ware merkwurdig wenn sie gerade in den Hungerjahren zumal in Großstadten wenigstens in ihrer abortiven Form nicht haufiger vorgekommen ware Wichtig ist stets die Ernahrungsanamnese Die Labora

toriumsuntersuchungen [vgl die Ausfuhrungen bei BICKNELL u PRESCOTT (Z)] leisten diagnostisch vorlaufig noch nicht sehr viel

Die *pathologisch anatomischen* Befunde (naheres vor allem bei LAVINDER) sind außerordentlich vielseitig und betreffen fast alle Organe

An der *Haut* sind es im Anfangsstadium Gefaßinjektionen und Coriumodem Daran schließt sich eine Hyperplasie des Rete mit Hyper und Parakeratosen sowie im weiteren Verlaufe eine Blaschenbildung und Hyperpigmentierung Die manch mal abnorm dunne Epidermis lost sich im letzten Stadium in Schuppen und Fetzen ab

Die Veranderungen sind auffallend symmetrisch so daß von den meisten Autoren an eine zentralnervose Auslosung gedacht wird Die Zungenveranderungen wurden schon beschrieben An die entzundlichen Erscheinungen kann sich eine Atrophie mit Verschwinden der normalen Capillen und glatter glanzender ober flachlicher Epithelschicht anschließen Ahnliche Veranderungen kommen an Wangen und Pharynschleimhaut vor Wahrend der Magen gewohnlich keine Veranderungen aufweist zeigt die Darmschleimhaut fleckformige Hyperamien Entzundungen und auch Epithelverluste in schweren Fallen Ulcera Pigmentie rungen fehlen nur selten Das gilt auch fur Herz und Leber selbst Nieren Das *Herz* ist oft atrophisch und enthalt viel braunes Pigment Die oft kleine und atro phische Leber weist neben Pigmentvermehrung oft venose Stauung und Binde gewebswucherung auf

Wahrend die *Nieren* fast nie verandert sind kommt es in den Nebennieren die wegen der Pigmentierungen und fraglichen Beziehungen zum M ADDISON beson deres Interesse besitzen zu capillaren Blutungen Zellinfiltrationen und Degenera tionen sowie Pigmentierungen im Mark

Die starksten und universellsten Veranderungen bietet zweifellos in allen schweren Fallen das *Nervensystem* Am Gehirn fallen Ödem Rindenatrophie Hamorrhagien Gefaßsklerosen und vor allem Pigmentierungen auf Die Nerven zellen sind in fast allen Teilen auch in dem Sympathicusganglien degenerativ verandert Die Neuroglia proliferiert und die Gliazellen konnen vermehrt sein Am Ruckenmark kommt es zu Veranderungen der Haute im Sinne leichter Ent zundungen und Adhasionen Die Ganglienzellen und Achsenzylinder degene rieren

In manchen Fallen entsteht eine kombinierte Sklerose der Seiten und vor allem der Hinterstrange

Therapie Mit der Erkennung des Wesens der Pellagra als eine Nicotinsaure mangelerkrankung ist heute die Behandlung auf eine sichere und erfolgreiche Basis gestellt worden Die Ernahrung muß die nicotinsaurereichen Nahrungs mittel bevorzugen Es sind das im Prinzip die gleichen wie bei der ganzen B Gruppe An der Spitze steht die Trockenhefe mit 50 mg % und die Leber vor allem von Hammel (40—45 mg %) ihr folgen Leber von Kuh Kalb und Schwein mit 15 mg % Fischleber Niere und Fleisch mit etwa 10—12 mg % wahrend die Fische sonst auch der Rogen — dies im Gegensatz zu Lactoflavin — nur wenig enthalten Von den Cerealien sind Kleie und Vollkorn am reichsten (etwa 2 bis 6 mg %) Kartoffeln Gemuse mit Ausnahme einzelner in dieser Richtung sehr hochwertiger Pilze (Pfifferling und Reitzker) Obst Eier Milch und Milchprodukte enthalten entweder gar keine oder nur minimale Mengen (unter 2 mg %) Der *Minimalbedarf* an Nicotinsaure und seinem Amid betragt je nach Alter Geschlecht korperlicher Belastung (Arbeit Schwangerschaft Stillen) taglich etwa 10 bis 20 mg und bei gesteigertem Bedarf durch Infektionen Hyperthyreoidismus bis 30 mg und daruber hinaus Beim Gesunden in normalen Zeiten besteht nie die Gefahr einer Hypovitaminose

ellagrasymptomen genugt die Ernahrung allein zur Heilung nicht Es *iochdosierte Handelspraparate* zu Hilfe genommen werden Genannt seien ureamid Bayer (Tabletten zu 0 25 und Ampullen zu 0 1) Benicot La Roche (0 1 g in Tabletten und Ampullen) Nicobion Merck (Ta 0 2 und Ampullen zu 0 1 g) und Niozym (Zyma Blaes) in Tabletten zu 20 mg und Ampullen zu 0 1 Mit der Dosierung am besten als Injektion muß bis 0 5—1 0 g in schweren Fallen taglich und das oft lange Zeit hindurch hinauf gegangen werden um Heilungen zu erzielen was in chronischen schweren Fallen Wochen und Monate dauert Bei Hypovitaminosen wie Hyperkeratosen Glossitis manchen Durchfallen und Leberschadigungen kommt man gewohnlich mit kleineren Mengen aus

Auf der Jagd nach Hypovitaminosen haben Dermatologen und Psychiater bei allen moglichen Haut Nerven und Geisteskrankheiten die Nicotinsauretherapie versucht Die Liste ist zu groß um sie hier alle aufzuzahlen [Zusammenstellung und Lit bei STEPP KÜHNAU u SCHRODER (Z) 7 Aufl S 314ff] Neben einzelnen positiven Ergebnissen stehen Versager die letzteren sind wohl in der Uberzahl zumal wenn man bedenkt daß nur ein sehr kleiner Teil von ihnen publiziert wird Überwiegend gunstig scheinen die Resultate nur bei gewissen toxischen *Porphyrien* (VANOTTI) und beim Rontgenkater

Überdosierungen sind nicht zu befurchten da toxische Erscheinungen erst bei außerordentlich hohen Dosen (4—7 g/kg in Tierversuchen) auftreten Das Amid ist etwa doppelt so toxisch wie die freie Saure

5 Andere A- und Hypovitaminosen des B Komplexes beim Menschen

Gegenuber den bisher besprochenen 3 Hauptkrankheiten des B Komplex Mangels spielen andere Defizitkrankheiten dieser Gruppe beim Menschen nur eine untergeordnete und z T umstrittene Rolle

Dies gilt zunachst fur das B_6 (*Pyridoxin Adermin*) Eine echte primare B_6 Avitaminose gibt es anscheinend beim Menschen nicht da der Bedarf an diesem Vitamin soweit er nicht durch die in der gewohnlichen Kost bereits genugende Zufuhr gedeckt wird durch enterale Synthese zur Verfugung gestellt wird

Experimentell hat man beim Menschen [zit nach W STEPP u Mitarb (Z) 7 Aufl S 303] festgestellt daß langere B_6 freie Ernahrung zu Depressionen Verwirrungszustanden hyperchromen Anamien bei Kindern zu Gewichtsstillstanden und soborrhoischen Hautveranderungen fuhrt Erscheinungen die bei 10 mg Pyridoxinzufuhr taglich ziemlich rasch verschwinden

Ahnlich wie bei Vitamin B_6 liegen auch die Verhaltnisse bei der *Pantothensaure* und dem *Biotin* (Vitamin *H*) Auch hier ist angesichts der meist genugenden Zufuhren in der Nahrung und reichlicher Synthese durch Darmbakterien beim Menschen keine Defizitkrankheit (Pantothenose) bekannt

Auch scheinen keine experimentellen Untersuchungen mit Pantothenfreier Kost beim Menschen vorzuliegen Wohl aber gibt es bei *Biotinmangel* beim Menschen einige Beobachtungen Spontaner Biotinmangel ist nur einmal unter ganz abnormen Ernahrungsbedingungen beschrieben worden [zit bei K LANG u O LANKE (Z) S 229] Es handelte sich um einen Menschen der Jahrzehnte hindurch regelmaßig taglich enorme Mengen von rohen Eiern (bis 10—12 Stuck pro Tag) zu sich nahm Er erkrankte an einer chronischen Dermatitis die durch Biotinzufuhr und durch erhebliche Einschrankung des Eierkonsums beseitigt werden konnte

Experimentelle Untersuchungen stammen von SEYDENSTRICKER u. Mitarb. mit langdauernder Zufuhr von täglich 200 g getrocknetem Eierklar bei gesunden Menschen. Sie erkrankten nach 4—7 Wochen an schuppender Dermatitis mit Pigmentanomalien, Zungenveränderungen, EKG-Anomalien und nervöser Übererregbarkeit. Störungen, die sehr rasch auf Biotinzufuhr schwanden.

Mangelerscheinungen bei der *Paraaminobenzoesäure* gibt es beim Menschen nicht, *selbst wenn das Darmbakterienwachstum durch große Mengen von Sulfonamiden* und ähnlichen Hemmstoffen erheblich eingeschränkt wird.

Gibt es eine *Folsäure-A- oder Hypovitaminose beim Menschen?*

Diese Frage ist heute noch kontrovers und deshalb m. E. noch nicht spruchreif. Sicher scheint zu sein, daß der Bedarf des gesunden Menschen durch Zufuhr und Bakterientätigkeit hinreichend gedeckt ist.

Die zahlreichen Mangelerscheinungen, besonders auf dem Gebiete der Blutbildung bei Tieren, wurden im Vitamin-Kapitel bereits geschildert. Wie aber steht es beim Menschen? Experimente über künstlich erzeugten Mangel gibt es m. W. nicht. Wohl aber kann reichliche Zufuhr von Folsäureantagonisten, wie Aminopterin oder Amethopterin, zu solchen führen, besonders bei der Blutbildung und an den Schleimhäuten. Eine primäre alimentär bedingte Folsäure-Avitaminose gibt es aber beim Menschen nicht. Störungen treten erst auf, wenn infolge schwerer Resorptionsstörungen von Seiten des Darms die Aufnahme der in der Nahrung enthaltenen und von den Darmbakterien gelieferten Folsäure schwerst gelitten hat, wie bei Sprue, Cöliakie und schwersten Enterocolitiden. Dann kann es in seltenen Fällen zu einer sekundären Folsäure-Avitaminose kommen, die an dieser Stelle nur indirekt interessiert und die gleichen Erscheinungen wie bei Tieren macht.

In diese Gruppe gehört wahrscheinlich auch die seltene *Megaloblastenanämie* der Graviden, die offenbar einen hohen Folsäurebedarf haben, ferner die in ihrer Genese noch weitgehend unbekannte Myeloblastenanämie der Säuglinge, weil sie auf Folsäure außerordentlich gut und rasch anspricht. Wirksam ist hier vor allem der Citrovorumfaktor und Leukovorin.

Auch bei gewissen makrocytären Anämien infolge chronischen Eiweißmangels, der den Folsäurebedarf erhöht, liegt ein gewisser Folsäuremangel vor.

Die echte perniziöse Anämie ist im Gegensatz zu einer bei der Entdeckung der Folsäure aufgestellten Theorie keine reine Folsäure-Avitaminose, wenn sie auch bei hoher Dosierung (10—25 mg täglich per os) glänzende Remissionen hervorrufen kann.

Zur Aufrechterhaltung des guten Status werden aber immer größere Folsäuremengen erforderlich und schließlich können sie vollkommen versagen (zahlreiche, vor allem amerikanische Arbeiten zit. bei W. STEPP u. Mitarb., neueste Auflage S. 518ff. 1953). Vor allen Dingen aber vermag sie im Gegensatz zur Lebertherapie bzw. B_{12} die funikuläre Myelose der Perniziosa nicht zu beseitigen. Oft wird sie bei längerer Dauer sogar verschlimmert, vielleicht indem sie einen vermehrten Verbrauch an B_{12} herbeiführt.

Von *Handelspräparaten* der Folsäure seien Eryfol („Roche", 10 mg Formylfolsäure + 30 B_{12} in Ampullen), Folcidin („Bayer", Tabletten zu 5 mg oder Ampullen mit 15 mg Folsäure-methyl-glutaminsalz), Folinor („Nordmark") und Folsan (Phenanin, Kali-Chemie) in gleicher Art und Dosierung wie Folcidin genannt.

Der besonders wichtige Citrovorumfaktor wurde bisher nur von den Lederle Laboratories (Am. Cyanamid Co. Pearl River) in New York hergestellt; in Deutschland ist es neuerdings durch die Fa. A. Zettel, Garmisch-Partenkirchen erhältlich.

Mangelerkrankungen durch *Inosit*, einen lipotropen Faktor, der vielfach auch zum B-Komplex gerechnet wird, sind beim Menschen unbekannt. Der Bedarf wird hier von I. J. WILLIAMS auf 1 g pro die geschätzt.

Ebensowenig gibt es beim Menschen eine Cholinmangelerkrankung. Unter den gesamten Vitaminen der B-Gruppe spielt wohl das B_{12} das wirksame Prinzip der Leber für die Blutbildung die größte Rolle, denn sein Fehlen führt zur Anaemia perniciosa, und schon Mengen von 5—10 γ pro die vermögen die Krankheitserscheinungen zu beseitigen und sie bei seltener periodischer Darreichung auch latent zu lassen (eingehende Literatur bis 1949 bei T. D. SPIES, I. M. SUAREZ u. J. G. LOPEZ).

In diesem Sinne gehört auch die perniciöse Anämie zu den Avitaminosen. Doch liegen die Verhältnisse hier sehr kompliziert, so daß diese Anämie in der Regel nicht unter die Avitaminosen, sondern wohl mit mehr Recht unter die Blutkrankheiten gerechnet wird. Ich verzichte daher auf eine Darstellung an dieser Stelle und verweise auf die entsprechenden Kapitel in den Lehr- und Handbüchern der inneren Medizin, insbesondere auf die neueste umfassende, ausgezeichnete monographische Darstellung im Bande „Blutkrankheiten" von L. HEILMEYER u. BEGEMANN in der 4. Auflage des Handbuchs der inneren Medizin (1951).

6. Die C-A- und Hypovitaminose (Skorbut und MÖLLER-BARLOWsche Krankheit)

Der Name Skorbut (engl. scurvy) kommt wahrscheinlich von dem holländischen scorbeck = Mundgeschwür. Die MÖLLER-BARLOWsche Krankheit ist die kindliche Form des Skorbuts, die sich vor allem am Knochen abspielt.

Beide Krankheiten kommen heute in voller Ausprägung in Europa und Nordamerika kaum noch vor, während Hypovitaminosen etwas häufiger sind. Selbst im zweiten Weltkrieg trat Skorbut vorübergehend nur in einzelnen Kriegsgefangenenlagern auf und konnte mit minimalen Mengen von 10 mg Vitamin C beseitigt werden. Selbst bei lange Zeit eingeschlossenen Truppenteilen auf dem östlichen Kriegsschauplatz konnte er nicht beobachtet werden. Wie es damit bei unseren Gefangenen in Rußland bestellt ist, wissen wir nicht. Zahlreiche Heimkehrer, die ich nach ihrer Rückkehr befragte, wußten darüber nichts zu berichten. Auch hinsichtlich der Unterernährungsjahre finden sich keine umfassenden Angaben in der Literatur, obwohl die Nahrung sicher lange Zeit hindurch erhebliche Defizite an Ascorbinsäure gehabt hat. Das ist sehr bemerkenswert, denn es spricht dafür, daß der Minimalbedarf an Vitamin C in der Nahrung offenbar sehr niedrig sein kann, so daß in Zeiten der Not entweder eine erstaunliche Anpassung oder sogar eine Selbstbildung im Organismus stattfindet (vgl. das Vitamin-Kapitel).

Im 13. Jahrhundert war der Skorbut die gefürchtete Krankheit der Seefahrer. VASCO DA GAMA soll bei seiner Umseglung von Afrika 1498 von 160 Mitgliedern der Besatzung seines Schiffes 100 an Skorbut verloren haben. Auch die Kreuzzugsfahrer sollen schwer durch diese Krankheit betroffen worden sein. In verwahrlosten Gefängnissen und Irrenanstalten konnte sie ebenfalls früher zeitweise fast epidemieartig auftreten.

Schon früh werden Heilmittel erwähnt, so von J. CARTIER (1535), bei kanadischen Indianern Fichtennadelextrakte, die z. T. heute noch im nördlichen Skandinavien verwendet werden. LIND, der 1757 schon ein eigenes Buch über die Behandlung dieses Leidens veröffentlichte, nennt als beste Therapie den Genuß von Citrusfrüchten und grünen Gemüsen, die sich in der Folgezeit dann bald als die Methode der Wahl durchsetzten (weitere Historie bei W. H. FAHNDRICH).

Experimentelle Untersuchungen stammen von SYDENSTRICKER u. Mitarb. mit langdauernder Zufuhr von täglich 200 g getrocknetem Eierklar bei gesunden Menschen. Sie erkrankten nach 4—7 Wochen an schuppender Dermatitis mit Pigmentanomalien, Zungenveränderungen, EKG-Anomalien und nervöser Übererregbarkeit. Störungen, die sehr rasch auf Biotinzufuhr schwanden.

Mangelerscheinungen bei der *Paraaminobenzoesäure* gibt es beim Menschen nicht, selbst wenn das Darmbakterienwachstum durch große Mengen von Sulfonamiden und ähnlichen Hemmstoffen erheblich eingeschränkt wird.

Gibt es eine *Folsäure-A- oder Hypovitaminose beim Menschen?*

Diese Frage ist heute noch kontrovers und deshalb m. E. noch nicht spruchreif. Sicher scheint zu sein, daß der Bedarf des gesunden Menschen durch Zufuhr und Bakterientätigkeit hinreichend gedeckt ist.

Die zahlreichen Mangelerscheinungen, besonders auf dem Gebiete der Blutbildung bei Tieren, wurden im Vitamin-Kapitel bereits geschildert. Wie aber steht es beim Menschen? Experimente über künstlich erzeugten Mangel gibt es m. W. nicht. Wohl aber kann reichliche Zufuhr von Folsäureantagonisten, wie Aminopterin oder Amethopterin, zu solchen führen, besonders bei der Blutbildung und an den Schleimhäuten. Eine primäre alimentär bedingte Folsäure-Avitaminose gibt es aber beim Menschen nicht. Störungen treten erst auf, wenn infolge schwerer Resorptionsstörungen von Seiten des Darms die Aufnahme der in der Nahrung enthaltenen und von den Darmbakterien gelieferten Folsäure schwerst gelitten hat, wie bei Sprue, Coliakie und schwersten Enterocolitiden. Dann kann es in seltenen Fällen zu einer sekundären Folsäure-Avitaminose kommen, die an dieser Stelle nur indirekt interessiert und die gleichen Erscheinungen wie bei Tieren macht.

In diese Gruppe gehört wahrscheinlich auch die seltene *Megaloblastenanämie* der Graviden, die offenbar einen hohen Folsäurebedarf haben, ferner die in ihrer Genese noch weitgehend unbekannte Myeloblastenanämie der Säuglinge, weil sie auf Folsäure außerordentlich gut und rasch anspricht. Wirksam ist hier vor allem der Citrovorumfaktor und Leukovorin.

Auch bei gewissen makrocytären Anämien infolge chronischen Eiweißmangels, der den Folsäurebedarf erhöht, liegt ein gewisser Folsäuremangel vor.

Die echte perniziöse Anämie ist im Gegensatz zu einer bei der Entdeckung der Folsäure aufgestellten Theorie keine reine Folsäure-Avitaminose, wenn sie auch bei hoher Dosierung (10—25 mg täglich per os) glänzende Remissionen hervorrufen kann.

Zur Aufrechterhaltung des guten Status werden aber immer größere Folsäuremengen erforderlich und schließlich können sie vollkommen versagen (zahlreiche vor allem amerikanische Arbeiten, zit. bei W. STEPP u. Mitarb., neueste Auflage, S. 518ff., 1953). Vor allen Dingen aber vermag sie im Gegensatz zur Lebertherapie bzw. B_{12} die funikuläre Myelose der Perniciosa nicht zu beseitigen. Oft wird sie bei längerer Dauer sogar verschlimmert, vielleicht indem sie einen vermehrten Verbrauch an B_{12} herbeiführt.

Von *Handelspräparaten* der Folsäure seien Eryfol („Roche", 10 mg Folsäure + 30 B_{12} in Ampullen), Folcidin („Bayer", Tabletten zu 5 mg oder Ampullen mit *15 mg Folsäure-methylglutaminsalz*), *Folinor* („Nordmark") und Folsan (Rhenania-Kali-Chemie) in gleicher Art und Dosierung wie Folcidin genannt.

Der besonders wichtige Citrovorumfaktor wurde bisher nur von den Lederle Laboratories (Am. Cyanamid Co., Pearl River) in New York hergestellt, in Deutschland ist es neuerdings durch die Fa. A. Zettel, Garmisch-Partenkirchen erhältlich.

Mangelerkrankungen durch *Inosit*, einen lipotropen Faktor, der vielfach auch zum B-Komplex gerechnet wird, sind beim Menschen unbekannt. Der Bedarf wird hier von R. J. WILLIAMS auf 1 g pro die geschätzt.

Ebensowenig gibt es beim Menschen eine Cholinmangelerkrankung. Unter den gesamten Vitaminen der B-Gruppe spielt wohl das B_{12}, das wirksame Prinzip der Leber für die Blutbildung, die größte Rolle, denn sein Fehlen führt zur Anaemia perniciosa, und schon Mengen von 5—10 γ pro die vermögen die Krankheitserscheinungen zu beseitigen und sie bei seltener periodischer Darreichung auch latent zu lassen (eingehende Literatur bis 1949 bei T. D. SPIES, K. M. SUAREZ u. G. G. LOPEZ).

In diesem Sinne gehört auch die perniziöse Anämie zu den Avitaminosen. Doch liegen die Verhältnisse hier sehr kompliziert, so daß diese Anämie in der Regel nicht unter die Avitaminosen, sondern wohl mit mehr Recht unter die Blutkrankheiten gerechnet wird. Ich verzichte daher auf eine Darstellung an dieser Stelle und verweise auf die entsprechenden Kapitel in den Lehr- und Handbüchern der inneren Medizin, insbesondere auf die neueste umfassende, ausgezeichnete monographische Darstellung im Bande „Blutkrankheiten" von L. HEILMEYER u. BEGEMANN in der 4. Auflage des Handbuchs der inneren Medizin (1951).

6. Die C-A- und Hypovitaminose (Skorbut und MÖLLER-BARLOWsche Krankheit)

Der Name Skorbut (engl. scurvy) kommt wahrscheinlich von dem holländischen scorbeck = Mundgeschwür. Die MÖLLER-BARLOWsche Krankheit ist die kindliche Form des Skorbuts, die sich vor allem am Knochen abspielt.

Beide Krankheiten kommen heute in voller Ausprägung in Europa und Nordamerika kaum noch vor, während Hypovitaminosen etwas häufiger sind. Selbst im zweiten Weltkrieg trat Skorbut vorübergehend nur in einzelnen Kriegsgefangenenlagern auf und konnte mit minimalen Mengen von 10 mg Vitamin C beseitigt werden. Selbst bei lange Zeit eingeschlossenen Truppenteilen auf dem östlichen Kriegsschauplatz konnte er nicht beobachtet werden. Wie es damit bei unseren Gefangenen in Rußland bestellt ist, wissen wir nicht. Zahlreiche Heimkehrer, die ich nach ihrer Rückkehr befragte, wußten darüber nichts zu berichten. Auch hinsichtlich der Unterernährungsjahre finden sich keine umfassenden Angaben in der Literatur, obwohl die Nahrung sicher lange Zeit hindurch erhebliche Defizite an Ascorbinsäure gehabt hat. Das ist sehr bemerkenswert, denn es spricht dafür, daß der Minimalbedarf an Vitamin C in der Nahrung offenbar sehr niedrig sein kann, so daß in Zeiten der Not entweder eine erstaunliche Anpassung oder sogar eine Selbstbildung im Organismus stattfindet (vgl. das Vitamin-Kapitel).

Im 13. Jahrhundert war der Skorbut die gefürchtete Krankheit der Seefahrer. VASCO DA GAMA soll bei seiner Umseglung von Afrika 1498 von 160 Mitgliedern der Besatzung seines Schiffes 100 an Skorbut verloren haben. Auch die Kreuzzugsfahrer sollen schwer durch diese Krankheit betroffen worden sein. In verwahrlosten Gefängnissen und Irrenanstalten konnte sie ebenfalls früher zeitweise fast epidemieartig auftreten.

Schon früh werden Heilmittel erwähnt, so von J. CARTIER (1535), bei kanadischen Indianern Fichtennadelextrakte, die z. T. heute noch im nördlichen Skandinavien verwendet werden. LIND, der [illegible] schon ein eigenes Buch über die Behandlung dieses Leidens veröffentlichte, nennt als beste Therapie den Genuß von Citrusfrüchten und grünen Gemüsen, die sich in der Folgezeit dann bald als die Methode der Wahl durchsetzten (weitere Historie bei W. H. FAHRENDRICH).

Dagegen sind relativ haufig die serosen Haute sowohl der großen Korperhohlen wie der Gelenkhohlen insbesondere des Knies in Form hamorrhagischer Ergusse befallen

Am Knochen und an den Gelenken uberwiegen die periartikularen Hamorrhagien doch konnen besonders bei Jugendlichen auch Blutungen in die Knorpelknochen grenze besonders an den Rippen erfolgen womit die Übergange zur MOLLER BARLOWschen Krankheit gegeben sind Hamorrhagien konnen sich auch in der Nachbarschaft der großen Nervenstamme vor allem des Ischiadicus und seiner Verzweigungen entwickeln und so Druckerscheinungen (z B symptomatische Ischias) bedingen

Von seltenen Manifestationen der Krankheiten seien noch weiter erwahnt Konjunktivalblutungen punktformige Retinablutungen Hamorrhagien der Nieren und Harnwege Herzverfettungen Leberschadigungen mit Urobilinurie Ruckenmarkblutungen mit Lahmungen der Beine Blutdruck meist auffallend niedrig (bis 60 mm Hg systolisch und unter 10 diastolisch)

Das *Allgemeinbefinden* ist fast immer mehr oder weniger stark beeintrachtigt trotz meist gutem Ernahrungszustande Fieber gehort an sich nicht zum Skorbut kann aber als Folge von schwerer ulcerativer Stomatis Entwicklung oder Resorption großerer Hamorrhagien oder von Sekundarinfektionen in meist uncharakteristischer Form sich einstellen Wie bei allen Avitaminosen so ist auch beim Skorbut die Resistenz gegen Infektionen deutlich herabgesetzt insbesondere scheint das fur die Tuberkulose zu gelten alte Herde flackern wieder auf beginnende vorher relativ gutartige Affektionen nehmen einen sturmischen Verlauf Auf dem ostlichen Kriegsschauplatze kamen haufiger Kombinationen mit Ruhr vor Von Komplikationen seien schließlich noch Verbindungen mit Ödemkrankheit erwahnt die SALLE u ROSENBERG im Kriege haufiger sahen Meist handelte es sich um Personen der Zivilbevolkerung

Die bei Skorbut in schweren Fallen sich immer entwickelnde Anamie ist durchaus als posthamorrhagische sekundare Anamie aufzufassen obwohl gar nicht so selten ein normaler oder gar ein erhohter Farbeindex gefunden wurde Zu Anfang und in der Rekonvalescenz sah SALLE vereinzelt sogar Polyglobulien (bis 7 2 Mill) Die Leukocytenzahlen sind wie bei anderen Blutungsanamien oft deutlich vermehrt neutrophile Leukocytosen bis zu 60000 sahen SENATOR u a (zit bei SALLE) mehrfach doch scheinen sehr hohe Zahlen große Paritaten zu sein an ihrem Vorkommen ist aber wohl nicht zu zweifeln Eine Linksverschiebung fehlt ebenso wie eine starkere Knochenmarkreaktion (keine Myelocyten keine Myeloblasten) Die Blutplattchenzahlen sind großen Schwankungen unterworfen Gerinnungszeit und Blutungszeit sind normal

Seit wir in der Zufuhr von Vitamin C die stets wirksame Therapie besitzen kann von einem Stadium des naturlichen Verlaufs des Skorbuts schon seit Jahren kaum mehr die Rede sein Nur unter außerst ungunstigen hygienischen Verhaltnissen wie bei den schweren sich selbst uberlassenen Epidemien in Rußland nimmt die Krankheit noch ihren naturlichen Verlauf Anamie Kachexie wachsen tuberkulose und septische Infektionen gesellen sich dazu und bringen den schließlich aufs außerste erschopften Organismus zum Erliegen Im Terminalstadium bleibt schließlich auch die sonst so wirksame Therapie machtlos

Die *pathologische Anatomie* des Skorbuts ist damals vor allem von ASCHOFF u. KOCH die als Armeepathologen besonders in Rumanien ein großes Material sammeln konnten durchgearbeitet worden Die Befunde harmonieren aufs beste mit dem klinischen Bilde Beherrschend sind die multiplen Hamatome vor allem in den Stutz und Bewegungsorganen (*Bindegewebe Muskulatur*) daneben auch im Fettgewebe und in der Haut in allen ihren Schichten ferner bei Jugendlichen

in der Knorpelknochengrenze In der Epidermis ist die Anordnung um die Haarbalge und Schweißdrusen charakteristisch Die Hoffnung fur die abnorme Ladierbarkeit der Gefaße histologische Unterlagen zu bekommen hat sich leider nicht erfullt und es ist eine bloße Hypothese wenn ASCHOFF u KOCH die abnorme Gefaßdurchlassigkeit auf Veranderungen der Kittsubstanzen zuruckfuhren Die spezifischen Elemente von Muskulatur und Nervensystem sind hochstens sekundar durch die Blutungen in Mitleidenschaft gezogen die Querstreifung der Muskulatur kann an Stellen starken Druckes verwischt werden zu einer eigentlichen Myositis kommt es aber anscheinend nie Am Zahnfleisch lassen sich einfach hamorrhagisch proliferative und sekundar infektiose Vorgange gut unterscheiden Von den bei nicht komplizierten Fallen nur selten anzutreffenden Veranderungen der inneren Organe seien Verfettungen der Leber vereinzelt auch des Herzmuskels neben den schon erwahnten ungewohnlichen Lokalisationen von Blutungen erwahnt

Die C Hypovitaminose Ob es eine solche uberhaupt gibt ist noch sehr umstritten Sichere Kriterien gibt es dafur jedenfalls nicht Bei der Seltenheit der voll entwickelten Avitaminose und der Leichtigkeit sie zu erkennen kommt eventuellen abortiven meist sporadischen Fallen eine weit großere Bedeutung zu Der Kreis wird hier von manchen Autoren wie STEPP u Mitarb (Z) meines Erachtens viel zu weit gezogen Es ist selbstverstandlich daß nicht Hautblutungen und Zahnfleischveranderungen oder andere noch vieldeutigere allgemeine Symptome ohne weiteres als C Hypovitaminose angesprochen werden durfen Um eine solche zu erwagen mussen mindestens 3 Bedingungen erfullt sein erstens eine lange Periode einer nachweislichen Vitamin C Mangelernahrung wobei es gleichgultig ist ob die Nahrung ungenugende Mengen fur den jeweiligen Bedarf enthalt oder die Resorption durch Darmprozesse vor allem Durchfalle gelitten hat zweitens ein abnorm niedriger Gehalt des Blutes an Ascorbinsaure drittens die Beseitigung der Symptome durch Zufuhr großerer Vitaminmengen von etwa 150 mg in C reicher Nahrung und Extrazufuhr

Bei dem Bedarf muß berucksichtigt werden daß er außerordentlich verschieden ist Die Ansichten uber seine Hohe gehen außerordentlich stark auseinander Das *National Research Council* empfiehlt 1948 70—75 mg Ascorbinsaure in Graviditat und bei Lactation noch mehr Das sind Mengen welche die gewohnliche Ernahrung fast nie enthalt Sie sind sicher zu hoch angesetzt wenn man z B bedenkt daß im letzten Weltkriege in England nur 20—30 mg zur Verfugung standen und nie Storungen beobachtet wurden Das gleiche gilt fur zahlreiche andere Beobachtungen (zit bei LANG PANKE S 24[illegible]) Experimentelle Untersuchungen in Kriegsgefangenenlagern von FAHNDRICH auf die im einzelnen noch spater eingegangen wird (vgl S 277) zeigten daß schon 10 mg genugen um hypovitaminotische Erscheinungen zu beseitigen Ein Massenexperiment von CLAZEBROOK u THOMSON bei 1100 College Insassen die 11 Jahre taglich nur 15 mg Vitamin C erhielten ergab daß diese jungen Leute genau so gesund und leistungsfahig blieben wie eine Kontrollgruppe die mit Vitamin C gesattigt war H PIETSCHEL u H SCHICK fanden nach 160tagiger ascorbinsaurefreier Ernahrung keine sicheren Ausfallerscheinungen J H CRANDON u C H LUND sahen in einem Selbstversuch erst nach 13[illegible] Tagen die ersten Symptome einer leichten C-Hypovitaminose entstehen

In einer englischen Versuchsreihe des *Medical Research* im zweiten Weltkriege traten die ersten Erscheinungen bei C-freier Kost erst nach 190—240 Tagen auf wahrend sie bei einer Zufuhr von 10 mg Vitamin C vollig ausblieben Demgegenuber ergaben Massenversuche von J B YOUMANS sowie SCHEUNERT u Mitarb daß die Grenze von 20—30 mg nicht unterschritten werden sollte

Diese und ahnliche Beobachtungen zeigen daß eine Ascorbinzufuhr von 40 bis 50 mg vollig optimal ist Der Bedarf erhoht sich schon physiologisch bei vermehrten Belastungen des Organismus wie sehr starke korperliche Anstrengungen vielleicht auch schweren seelischen Noten und bei Frauen durch Schwangerschaft Puerperium und Stillgeschaft Erst recht gilt das wahrscheinlich fur Krankheiten vor allem Magendarmerkrankungen Blutungen und Infektionskrankheiten Ob und gegebenenfalls wie stark unter den genannten physiologischen und pathologischen Umstanden der Bedarf wachst laßt sich weder voraussagen noch in jedem Falle genau angeben *Gewisse Indikatoren dafur sind Vitaminspiegel im Blute* Ausscheidung im Harn und Belastungsproben Normalerweise enthalt das Blut 8—12 mg % Vitamin C oder nach amerikanischen [SPIES u BUTT (Z)] und englischen Autoren 1 2 (0 8—1 5) mg ‰ im Plasma Ein Defizit wird meist angenommen wenn diese Werte fur das Gesamtblut 4 0 mg % und das Plasma 0 5 mg % unterschreiten *Nach SPIES u BUTT (Z) ist der Gehalt der Blutplattchen* ein besserer unter Umstanden entscheidender Maßstab Zu einer Zeit in der im Plasma der C Gehalt bereits auf 0 abgesunken ist konnen die Blutplattchen noch erhebliche Mengen enthalten Verschwindet Vitamin C auch hier so pflegen in nachster Zeit typische Skorbuterscheinungen einzusetzten Der C Gehalt des Harns betragt bei normaler Sattigung des Korpers 10—20 mg bei sehr reichlicher Zufuhr sogar bis 50 mg Auch im Schweiße Speichel und Magen wird Vitamin C ausgeschieden Die im Stuhl gefundene Menge betragt normalerweise 5—8 mg

Zur *Bestimmung* des *Sattigungsdefizits* des Organismus sind verschiedene Methoden angegeben worden [Lit vor allem bei BICKNELL u PRESCOT (Z)] Im Prinzip stimmen sie darin uberein daß nach oraler oder parenteraler Belastung mit großeren Mengen von Ascorbinsaure (meist 200—500 mg) bestimmt wird wie viel erforderlich ist um den Harnvitamingehalt deutlich zu erhohen (WIDENBAUER)

Am besten wird das nicht im Schnellverfahren d h mit einem großen Vitaminstoß von ½—1 g an einem Tage gemacht sondern mit mittleren (200—300 mg) taglichen Mengen Bei vollentwickeltem Skorbut hat man dabei Defizite von 5000 mg errechnet Die diagnostische Leistungsfahigkeit dieser Belastungstests ist begrenzt Man kann nicht etwa sagen daß die Überschreitung einer bestimmten *Defizitmenge fur eine klinische Hypovitaminose pathognomisch ist* Schon die Nierenausscheidungsschwelle wechselt individuell erheblich und es gibt viele vollig gesunde Menschen die uberhaupt kein Vitamin C im Harne ausscheiden oder ein sehr hohes Defizit aufweisen Auch das RUMPEL LEEDES Phanomen d h die Prufung der Capillardurchlassigkeit bei Manschettenanlegung unter bestimmtem Druck ist fur die Diagnose herangezogen worden (GOETLIN) *Mehr als 6 Petechien bei 15 min langer Stauung mit 50 mm Hg sollen abnorm sein* Aber auch diese und ahnliche Methoden [vgl BICKNELL u PRESCOTT (Z)] sind nicht zuverlassig da nur ein Drittel aller Falle von echtem Skorbut eine sichere Capillardurchlassigkeit aufweist und andererseits eine solche auch bei anderen hamorrhagischen Diathesen vorkommt

Unter diesen Umstanden ist immer noch am wichtigsten die Feststellung daß hohe Dosen Ascorbinsaure vorhandene Symptome oder Beschwerden rasch zum Verschwinden bringen

MORAWITZ u a nahmen eine C A Hypovitaminose dann an wenn sonst nicht erklarbare rasche Ermudbarkeit unbestimmte allgemeine Beschwerden und Schmerzen leichte Magendarmstorungen Neigung zu Infektionen Auftreten von Zahnkaries Zahnfleischblutungen und Gingivitis vor allem im Fruhjahr vorliegen Treten vereinzelte Hautpetechien oder ein positives RUMPEL LEEDES Phanomen hinzu so ist die Diagnose wohl meist gesichert

Im übrigen entscheidet immer wieder der Erfolg oder Nichterfolg der spezifischen Therapie Die Tatsache daß manchmal Blutungen jeder Art oder andere hämorrhagische Diathesen wie SCHÖNLEIN HENOCHsche Purpura essentielle Thrombopenie und Hämophilie auf intravenöse Injektionen von Ascorbinsäure günstig reagieren (BOGER u SCHRÖDER) spricht selbstverständlich nicht für die hypovitaminotische Natur dieser Leiden Der Wirkungsmechanismus in solchen Fällen ist noch durchaus unklar Derartige Beobachtungen zeigen aber daß die Diagnose ex juvantibus auch ihre Grenzen hat

Dies gilt für alle möglichen Symptome und Krankheiten wie Anämie Zahn und Zahnfleischveränderungen innersekretorische und genitale Störungen Magen darmleiden (z B Ulcus) Störungen des vegetativen Nervensystems Allergien usw die mit einer Hypovitaminose in Verbindung gebracht worden sind

Zur Frage der C Hypovitaminose und den Immunitätsverhältnissen hat kürzlich W FAHNDRICH (1942) in seiner ausgezeichneten Darstellung der Vitamin C Mangelkrankheiten in dem von K LANG u R SCHÖN herausgegebenen Buche Die Ernährung (Z) sehr eingehend und kritisch Stellung genommen Er stützt sich vor allem auf 73 eigene eingehende und langfristige Beobachtungsfälle von manifestem Skorbut in Kriegsgefangenenlagern

Bei diesen konnten vor allem folgende wertvolle Feststellungen getroffen werden zunächst die vollkommene Unabhängigkeit der Erkrankung von dem Calorien gehalt der Kost sofern diese Vitamin C frei war Sie enthielt 3600 Cal täglich In 48 Fällen betrug nach den Untersuchungen von GRAB der Vitamin C Gehalt im Blute 0 0 mg % in 23 Fällen 0 1 mg % in 13 Fällen 0 3—0 4 mg % In allen Fällen genügte eine Zulage von nur 10 mg Ascorbinsäure um eine restlose Heilung herbeizuführen obwohl alle Fälle Komplikationen mit anderen Krankheiten aufwiesen davon 39 Tuberkulose 23 Ödemkrankheit und sonstige Ödeme und 13 Verwundungen Das Erstaunlichste aber war daß die Heilung mit diesen kleinen Mengen so gefestigt war daß es hinterher in einer Vitaminmangelperiode bis zu 9 Monaten nicht zu einem Rückfall der Krankheit gekommen war und daß diese ehemals Kranken hinsichtlich Wohlbefinden und Leistungsfähigkeit sich genau so verhielten wie solche die täglich bis zu 200 mg Vitamin C erhielten und das alles trotz der schweren Komplikationen mit zum Teil sehr schweren Schädigungen anderer Art

FAHNDRICH folgert daraus daß wenn es überhaupt eine C Hypovitaminose geben sollte diese unter den geschilderten Verhältnissen hätte eintreten müssen Er weist darauf hin daß die übliche Nahrung in fast allen Ländern besonders den nordischen (DAGULF) aber auch bei Schweizer Soldaten (VETTER u WINTER) erheblich unter 20 mg Vitamin C enthält und trotzdem volles Wohlbefinden und maximale Leistungsfähigkeit besteht Zahlreiche Untersuchungen von Teilnehmern an Gemeinschaftsverpflegung und an Soldaten von GRAB ergaben daß ihr Serum und Plasma trotz voller Gesundheit und hoher Leistungsfähigkeit meist nur Spuren und oft gar kein Vitamin C enthielt Ähnliche Beobachtungen hatten schon vorher DIES u a gemacht

Aus allen diesen und ähnlichen anderen Befunden die bei FAHNDRICH angeführt sind schließt meines Erachtens FAHNDRICH mit Recht daß der Beweis dafür daß die Sättigung für den Körper einen Vorteil bedeutet noch nicht erbracht ist Schließlich wird von FAHNDRICH noch die Frage der Vitamin C Versorgung und Infektionsgefährdung erörtert

Schon BIERICH der Leiter einer zentralen Skorbutstation vom russischen Roten Kreuz mit einem enormen Krankengute konnte auf Grund voneingehenden Frage bogen feststellen daß andere Erkrankungen wie Tuberkulose Lues Rachitis Polyarthritis und Malaria keinen prädisponierenden Einfluß auf die schließliche

Krankheit an Skorbut zu haben scheinen mit Ausnahme vielleicht von Dysenterie und Typhus

Meist wird als bewiesen angesehen daß eine dauernde Vitaminunterbilanz in der Nahrung zu einer Herabsetzung der naturlichen Immunitat gegenuber Infektionserregern und deren Toxinen fuhrt (IUSETZ) Es wird dies meist auf eine Herabsetzung der bactericiden Kraft des Blutes und auf eine verminderte Fahigkeit zur Bildung spezifischer Antikorper zuruckgefuhrt

Solche Zusammenhange sind in letzter Zeit vor allem von nordischen Autoren wie DAGULF ALWALL und DAHLBERG sehr energisch mit guten Grunden bestritten worden

Tatsachlich gibt es wohl auch bisher keinen exakten Beweis dafur daß große Vitamin C Zufuhr wirklich vor Auftreten von Infektionskrankheiten schutzt Auch Beobachtungen bei der großen Grippeepidemie 1952/53 in der enorme Mengen von Vitamin C konsumiert wurden scheinen nicht in der Richtung zu sprechen Vorlaufig bezieht sich das allerdings nur auf Eindrucke und arztliche Erfahrungen und nicht auf ein großeres statistisches Material

Was soll nun aus allen diesen Untersuchungen und Erfahrungen gefolgert werden?

FAHNDRICH tut es in dem Sinne daß der ganze Begriff der chronischen C Hypovitaminose als unbewiesen und unklar abzulehnen ist wie es zuerst und stark angefeindet RIETSCHEL u Mitarb taten

Ich glaube daß man ihnen weitgehend rechtgeben muß

Das bedeutet selbstverstandlich nicht daß man den Vitamin C Gehalt der Kost fur irrevelant halten darf was auch weder RIETSCHEL noch FAHNDRICH tun

Es besteht aber keinerlei Notwendigkeit eine normale Ernahrung selbst wenn sie nur kleine Mengen weit unter dem offiziellen angegebenen Bedarf von 50 bis 125 mg Ascorbinsaure enthalt durch weitere Zufuhren zu komplettieren Auch in Epidemiezeiten scheint das keineswegs erforderlich

Schaden kann allerdings dadurch nicht angerichtet werden Der Nutzen ist aber vorlaufig noch problematisch

Mortalitat Todesfalle an unkompliziertem Skorbut sind heute offenbar sehr selten weil anscheined die wirksame Therapie fast immer noch beizeiten einsetzt SALLE sowie ASCHOFF u KOCH die ein sehr großes Material von 461 Fallen aus dem ersten Weltkrieg ubersahen verloren an unkompliziertem Skorbut keinen Kranken und von mit anderen Krankheiten vor allem mit Tuberkulose komplizierten 3 6—9 0% wobei die Komplikationskrankheit die Todesursache war

Die *Diagnose* des vollentwickelten Skorbuts zumal inmitten einer Epidemie ist leicht Anders steht es mit abortiven sporadischen Fallen Bei der Vieldeutigkeit von Hamorrhagien kommt hier der Anamnese eine entscheidende Bedeutung zu MORAWITZ (Z S 106) rat mit Recht einen Skorbut nur dann anzunehmen wenn ein Kranker monatelang kein Obst und keine frischen Gemuse zu sich genommen hat Dem klinischen Bilde nach konnen sich alle hamorrhagischen Diathesen ein ander zum Verwechseln ahnlich sein gerade wenn man an abortive Falle von Skorbut denkt die nur mit Hautblutungen einhergehen oder nur ganz leichte Zahnfleischveranderungen zeigen Die Purpura rheumatica ist gewohnlich durch gleichzeitige Gelenkschmerzen charakterisiert die Hamorrhagien bei Sepsis Fleckfieber oder anderen Infektionen gehen gewohnlich mit sehr hohen Temperaturen und starker Beeinflussung des Gesamtzustandes einher Der Nachweis von Drusenschwellungen und Milztumor sowie vor allem die Untersuchung des Blutes schutzen vor Verwechslungen mit Leukamie und Pseudoleukamie Die akute lymphatische Leukamie kann besonders ahnliche Bilder hervorrufen doch betrifft die Stomatitis hier nicht nur das Zahnfleisch sondern vor allem die anderen Partien der Mund

schleimhaut, insbesondere die Tonsillen und ihre Nachbarschaft. Die übrigen diagnostischen Möglichkeiten wurden schon bei der Besprechung der C-Hypovitaminose erörtert.

Mit der Aufklärung des Wesens des Skorbuts als einer C-Avitaminose sind die Richtlinien für *Prophylaxe* und *Therapie* gegeben. In normalen Zeiten enthält die gewöhnliche Nahrung so viel Vitamin C, daß besondere Vorkehrungen überflüssig sind. Liegen allerdings abnorme Ernährungsverhältnisse vor, wie zur Zeit des Krieges bei den Mittelmächten und in den okkupierten Gebieten, oder leidet die Resorption schwer, so muß die Zufuhr genügender Mengen von frischen Gemüsen, Kohlarten, Obst, nicht zu alten Kartoffeln sowie von Innereien, besonders Leber, sicher gestellt werden, dabei genügt meist jedes der genannten Nahrungsmittel auch allein. Auch Hülsenfrüchte, die durch Einweichung in Wasser zur Keimung gebracht werden, können aushelfen, doch sind dann größere Mengen nötig. Die Hauptgefahrzeit sind die letzten Wintermonate und das Frühjahr. Die Gefahr des drohenden Skorbuts muß möglichst schon in der Latenzperiode erkannt und abgewendet werden.

Ist die Krankheit bereits manifest geworden, so ist es klar, daß entweder große Mengen von Nahrungsmitteln mit großem Vitamin-C-Gehalt oder reine Ascorbinsäure dargereicht werden müssen.

Die folgende Tabelle 53 orientiert über den Ascorbinsäuregehalt der Vitamin-C-reichsten Nahrungsmittel (über 5 mg %).

Auffallend hoch (100—200 mg %) ist auch der C-Gehalt einzelner Gewürze wie Dill, Salbei, Kapuzinerkresse, doch werden davon gewöhnlich nur sehr kleine Mengen als Geschmackskorrigens zur übrigen Nahrung gegeben. Zerealien, Milch und Milchprodukte, Hefe, Eier enthalten entweder keine Ascorbinsäure oder nur Mengen unter 2 mg %. Hinsichtlich detaillierteren Angaben sei auf die Vitamintabellen von DROESE u. BRAMSEL sowie die große Tabelle von GLATZEL (S. 147 u. 189) verwiesen.

Tabelle 53

Hagebutte	800 mg %
schwarze Johannisbeere	140 mg %
Citrone, Apfelsin,	
Grapefruit, Erdbeere	50—60 mg %
Andere Obstarten	20—30 mg %
Kohlarten	[illegible]0—[illegible]0 mg %
Leber u. Fischrogen	[illegible]0—30 mg %
Niere	10—15 mg %

Bei der Berechnung ist immer in Betracht zu ziehen, daß beim Kochen selbst in geeigneten Gefäßen etwa 20 % des Vitamins C zerstört werden und etwa 2[illegible]—60 % ins Kochwasser übergehen, das daher möglichst mit der Nahrung vereinigt werden sollte, falls nicht die Zubereitung in Dampfkesseln wie in Großküchen möglich ist.

Für *therapeutische Zwecke* reicht der Ascorbinsäuregehalt der Speisen gewöhnlich nicht aus, sondern es muß dazu je nach der Schwere der Erkrankung Vitamin C peroral oder parenteral in Mengen von [illegible]0—1000 mg täglich hinzugegeben werden.

Reine kristallisierte Ascorbinsäure in Tabletten zu 0,05 g und Ampullen zu 0,05, 0,1 und 0,5 mg bringen die Firmen E. Merck, Darmstadt, als Cebion, Hoffmann-La Roche, Grenzach, als Redoxon und I.G. Farbenindustrie als Cantan in den Handel.

Hinter der kausalen Behandlung steht die symptomatische natürlich an Bedeutung zurück. Daß das Auftreten von Blutungen, zumal in die Muskulatur, zur absoluten Bettruhe zwingt, ist selbstverständlich. Besondere Aufmerksamkeit erfordert die Mundpflege. Häufige Spülungen mit Tct. Myrrhae oder Ratanhiae (20—30 %) oder Kaliumpermanganat beeinflussen die Schleimhäute günstig und beseitigen die Entzündungs- und Ulcerationsprodukte, dämpfen auch die Salivation. Stärkere Blutungen müssen lokal mit Watte, getränkt mit Eisenchlorid

... wir daher auch pathologisch anatomisch beide Krankheiten als eine große Einheit ansehen, charakterisiert durch die E... kalkter Knochen infolge Thrypsis. In ... schalikotische Malacien unter der ... zusammenfaßt. Die von VIRCHOW versuchte Trennung ... Osteomalacie läßt sich heute nicht ... auch keinem Zweifel unterliegen, daß ... Jahren nach dem ersten Weltkriege und ... sich nicht sicher abtrennen lassen, sondern der Spätrachitis oder der Osteomalacie auch pathologisch anatomisch zuzurechnen sind.

Da Rachitis und Osteomalacie zunächst als Knochenerkrankungen mit pathologischer ... Bildung bzw. ... Abbau des ... Gewebes imponierten, ... sich die *Stoffwechsel...* in erster Linie ... der beiden chemischen Hauptbestandteile des Knochens, dem Calcium und der Phosphorsäure zu. Calcium ist als ... Phosphat und zu ... als Calciumcarbonat darin enthalten.

Die chemische Zusammensetzung des rachitischen Knochens gegenüber dem normalen ist aus folgender Tabelle von CAS... (Tab. 4) gut ersichtlich.

Abb. ... Rachitische Veränderungen am ... (nach K...)

Der rachitische Knochen hat danach einen verminderten Kalkgehalt. Normaler ... von $Ca_3(PO_4)_2CO_3$ etwa 60 ... des Knochens, bei der Rachitis ... während die anderen Kom... Magnesium ... nahezu unverändert sind ... Körper ... auf 0,3—0,74 ... eine ... Da ... Knochen enthalten ist ...

Tabelle 4 ...

Teil	Normal
Wasser	11,67
... verlust	...4
Ca	10
Mg	
...	
...	
...	
...	

erhebliche Verarmung des Gesamtorganismus an Kalk Im Blute der Rachitiker kommt das lange nicht so deutlich zum Ausdruck wie man das annehmen sollte Der Kalkspiegel des normalen Säuglingsserums ist auffallend stark fixiert auf 10 mg % mit nur geringen Abweichungen um ± 1% Die rachitischen Serumkalkwerte liegen im Durchschnitt der unteren normalen Grenze nahe gehen aber unter 8 mg % meist nur bei Komplikationen mit Tetanie herab Ausgesprochen ist dagegen die Abnahme des Serumphosphors (Hypophosphatämie) wobei aber nur die anorganische Komponente betroffen ist (normal 4 5—5 0 mg %) Interessant ist daß die Angleichung der Zahlen an die Norm oft das erste Zeichen der Ausheilung der Erkrankung ist Die Verarmung an den basisch reagierenden Substanzen äußert sich auch in der Alkalireserve Da gleichzeitig zumal bei der floriden Form auch eine gegenüber der Norm vermehrte Säureausscheidung im Harn besteht so liegt eine Acidose d h eine vermehrte Bildung sauer reagierender intermediärer Stoffwechselprodukte vor Das kommt sowohl in der Zunahme des Neutralisationsammoniaks im Urin manchmal überschießend bis zur alkalischen Reaktion als auch in der vermehrten Ausscheidung organischer Säuren im Harne zum Ausdruck

Selbstverständlich ist die Verarmung des rachitischen Organismus an Ca und P auch in den Ausscheidungen zu fassen beide Substanzen werden vermehrt durch Harn und Kot abgegeben wobei zu bedenken ist daß der Darm schon normalerweise das Hauptausscheidungsorgan für Ca ist Besonderes Interesse haben bei der Rachitis Anomalien der Phosphatase gefunden Nach KAY u a ist die alkalische Serum Phosphatase bei dieser Krankheit erhöht Der Anstieg beginnt früh und fällt bei der Heilung nur langsam ab Auch die Verteilung der Phosphatase im rachitischen Organismus ist ungewöhnlich (W HEYMANN) ohne daß man vorläufig für die Pathogenese der Krankheit viel damit anfangen kann

Ähnliches gilt auch für den Grundumsatz Dieser ist bei ausgeprägter D Avitaminose (SPEL) und beim rachitischen Säugling im Mittel um —17 5% gesenkt (NITSCHKE u SCHNEIDER u a) Die Erniedrigung scheint im Winter am ausgesprochensten zu sein Normalerweise wird sie nach NITSCHKE durch vermehrte Schilddrüsen und eventuell Nebenschilddrüsentätigkeit ausgeglichen Diese Ausgleichsmöglichkeit soll bei der Rachitis fehlen

Alle die genannten Vorgänge sind Einzelbausteine für den Aufbau einer Theorie über den feineren Mechanismus der D Avitaminose aber vorläufig fehlt noch der Bauplan der sie zur Einheit verknüpft

Während für die Rachitis eine Fülle von Beobachtungsmaterial vorliegt sind die Untersuchungen bei der Osteomalacie spärlich Da die älteren *Theorien* mit der Entdeckung und Reingewinnung des Vitamins D_2 ihre Bedeutung im wesentlichen verloren haben lautet heute die Frage wie wirkt sich das Vitamin beim Knochenwachstum aus und welche Stoffwechselveränderungen stellen sich beim Fehlen d h also bei Rachitis und Osteomalacie ein?

Tierversuche können hier nur zum Teil zur Aufklärung helfen

Die *Rattenrachitis* ist dadurch prinzipiell von der menschlichen Rachitis unterschieden daß sie nur zum Teil eine D Avitaminose ist Entscheidend ist dort das Verhältnis Ca P in der Nahrung Nur bei großem Ca Überschuß der den Phosphor aus den Knochen löst und mit diesem als Calciumphosphat ausgeschieden wird kommt es zur Rattenrachitis Wird die normale Relation wieder hergestellt so verschwindet die Rachitis auch ohne Vitamin D Anders beim *Hunde* und *beim Menschen* Man kann bei diesen das Verhältnis variieren wie man will man kann beliebig große Mengen von Ca und PO_4 geben es kommt trotzdem bei D Mangel zur rachitischen Malacie

Das erste Zeichen der Mineralstörung ist gewöhnlich das Absinken *des Blutphosphorspiegels*, während der Kalkgehalt, der im allgemeinen viel zäher fest gehalten wird, noch in der Breite der Norm sich halten kann.

ROMINGER u. Mitarb., die sich in neuerer Zeit besonders mit der Theorie der Rachitis befaßt haben, unterscheiden 4 Phasen im Ablauf der rachitischen Stoffwechselstörungen, wie aus folgender Tabelle 55 hervorgeht.

Tabelle 55. *Phasen im Ablauf der Mineralstoffwechselstörungen bei der Rachitis (nach* ROMINGER*)*.

	Mineralstoffwechsel		Klinische und röntgenologische Kennzeichen
	P.O.-Bilanz	CaO-Bilanz	
1. Phase	stark verschlechtert	normal oder annähernd normal	Keine Zeichen von Rachitis oder Anzeichen einer beginnenden Rachitis
2. Phase	verschlechtert	verschlechtert	Klinisch u. röntgenologisch ausgesprochene Rachitis
3. Phase	übernormal positiv	verschlechtert	Klinisch Umstimmung im Allgemeinbefinden, röntgenologisch beginnende Kalkeinlagerung
4. Phase	übernormal positiv	übernormal positiv	Klinisch vorgeschrittene Heilung, röntgenologisch Kalkeinlagerung in breiten Bändern

Die Ursache der Hypo-Phosphatämie wird vielfach in einer gestörten Resorption von P im Darm gesehen, sicher ist, daß sie schlagartig durch Vitamingaben gebessert wird. Aber selbst Injektionen von Phosphorverbindungen können die Rachitis nicht verhindern.

Eine weitere Theorie rekurriert auf Dysfunktionen innersekretorischer Organe, insbesondere der Ovarien, wie schon erwähnt. Andere wie MELLANBY dachten an gleichzeitige Wirkung von toxischen Nahrungs- oder Intermediärprodukten. *Phytinartige Substanzen wurden als Antagonisten des Vitamins D_2 angesehen.*

ROMINGER faßt die Rachitis als eine Folge intermediärer Stoffwechselstörungen auf, ohne diese definieren zu können. Denn *seine Annahme*, daß diesen Kranken ein Ferment oder Coferment fehle, das den Serumphosphor in die für den Knochenaufbau *erforderliche Form bringt*, ist nur *eine Deutung* der von HESS u. Mitarb. in vitro gefundenen Tatsache, daß rachitische Knorpel im Gegensatze zum normalen Serum im Rachitikerserum nicht verkalken, und sagt über die dabei sich abspielenden Prozesse nichts aus. Bei den genannten Versuchen ist bemerkenswert, daß die Verkalkung im normalen Serum auch ohne Zusatz von Vitamin D erfolgt, *so daß man annehmen muß, daß die darin enthaltenen minimalen Mengen* schon für Verkalkungsprozesse ausreichen. Auch die Beziehungen zwischen Vitamin D und Nebenschilddrüse, *die bei Rachitis zu hypertrophieren pflegt*, sind noch nicht genügend geklärt. Sicher ist nur, daß das Parathyreoideahormon lediglich den Serumkalkspiegel erhöht und zwar auf Kosten des Knochens, der dabei einen Teil seines Kalkes hergeben muß. Bei gleichem Endeffekt besteht also im Mechanismus zwischen beiden Faktoren ein Antagonismus. Dafür spricht auch die Tatsache, daß Injektionen von Nebenschilddrüsenextrakten die Ausheilung der Rachitis verzögert, während Entfernung dieser Inkretdrüsen das Eintreten dieser Krankheit erschwert. Ob und welchen Einfluß die Parathyreoidea normalerweise auf die Knochenbildung hat, wissen wir *noch nicht*. So *harren auf dem* Gebiete des Rachitisstoffwechsels noch manche Fragen ihrer Lösung, während die pathologisch-anatomischen Vorgänge in allen Einzelheiten weitgehend geklärt sind.

Die *Diagnose* der Rachitis und Osteomalacie ist im allgemeinen sehr leicht. Die Knochenveränderungen sind für Inspektion und Palpation so charakteristisch und im Röntgenbild meist so eindeutig, daß in ausgebildeten Fällen wohl selten

Irrtümer entstehen. Größere Schwierigkeiten kann die richtige Erkennung beginnender Fälle machen, in denen subjektive Beschwerden die Szene beherrschen und typische Knochenprozesse noch nicht da sind. In solchen Fällen kommt der Serumuntersuchung erhöhte Bedeutung zu. Die Hypophosphatämie ist eines der ersten und konstantesten Symptome bei Rachitis und anscheinend auch bei Osteomalacie, so daß erniedrigte P-Werte im Serum in Verbindung mit Knochenschmerzen, seien sie spontan oder auf Druck, in der Regel schon sehr frühzeitig eine Diagnose und damit die Einleitung der nötigen therapeutischen Maßnahmen ermöglichen.

Differentialdiagnostisch kommen fast nur für den oberflächlichen Untersucher Myxödem, Knochenlues und Chondrodystrophie in Betracht. Durch röntgenologische und stoffwechselchemische Untersuchung ist aber sofort die Entscheidung zu treffen. Ernstliche Schwierigkeiten macht eigentlich nur die seltene Osteopsathyrosis idiopathica oder imperfecta (LOBSTEIN). (Zusammenfassende Darstellung von S. KRAMER und Beobachtungen an sich selbst in der Würzburger Klinik.) Sie kommt sowohl angeboren wie als Spätform vor und kann tatsächlich im Knochenbild sehr oft große äußere Ähnlichkeiten mit der Rachitis haben. Die Schädelknochen sind weich, die Knochen abnorm beweglich, meist frakturiert. Dadurch entstehen besonders an den Unterschenkeln abnorme Verbiegungen. Das Allgemeinbefinden ist meist nur wenig beeinflußt, vor allem die geistige Entwicklung fast nie gestört. In vielen Fällen fällt bei Osteogenesis imperfecta eine mangelhafte Ausbildung und Blaufärbung der Skleren auf. Der Blutcalcium-Spiegel ist oft erhöht. In zweifelhaften Fällen, die gewöhnlich nur die malacische Spätform betreffen, entscheidet wohl immer eindeutig das Röntgenbild. Hier ist charakteristisch für die Osteopsathyrosis die hochgradige Porosität des Skelets mit fast fehlender Spongiosazeichnung, ferner die scharfe Epiphysenabgrenzung. Pathologisch-anatomisch handelt es sich um eine fast völlig rudimentäre Knochenbildung sowohl endochondral wie periostal. Die Ursache dieser wohl irgendwie *endogen bedingten* Knochenhypoplasie ist vorläufig ganz dunkel. Mit Rachitis hat sie wohl sicher nichts zu tun, in dem Sinne spricht auch das Versagen der üblichen Rachitistherapie. Die in den Hungerjahren so häufige Hungerosteoporose infolge Ca- und P-Mangels in der Nahrung gibt röntgenologisch andere Bilder (Verwaschenheit und Aufhellung der Knochenstrukturen usw.). Da meist gleichzeitig auch ein D-Mangel entsteht, ergeben sich manchmal Mischformen von echter Osteoporose und Osteomalacie.

Die *Prognose* von Rachitis und Osteomalacie ist im allgemeinen *gut*. *Das Leben* ist in unkomplizierten Fällen direkt so gut wie nie bedroht, nur indirekt kann solchen Kranken die Anfälligkeit gegenüber Infektionen, vor allem solchen der oberen Luftwege und der Lungen, zum Verhängnis werden. Besorgniserregender ist eine Kombination mit Tetanie, insbesondere mit Laryngospasmus. Eine Ausheilung des Krankheitsprozesses ist die Regel. Selbst starke Veränderungen können sich bei richtiger Behandlung, manchmal sogar ohne eine solche, zurückbilden. In anderen Fällen bleiben Reste in Gestalt von Deformitäten und Verbiegungen bis ans Lebensende bestehen. Es gibt nur seltene, vorläufig noch ungeklärte *anscheinend* vitaminrefraktäre Fälle, die man vorläufig als sogenannte *endogene* Rachitis bezeichnet hat.

Mit den geschilderten Hauptresultaten der Forschungen über die Pathogenese der Rachitis und Osteomalacie ergeben sich die leitenden Gesichtspunkte für die moderne *Prophylaxe und Therapie* von selbst. Instinktiv hatte schon die alte Medizin das Richtige getroffen, wenn sie Licht, Luft und zweckmäßige Ernährung als das Wesentliche für Verhütung und Behandlung empfahl. Über zweihundertjährige Erfahrungen haben immer wieder bestätigt, daß auf diese

Weise beide Krankheiten vermeidbar und bis auf Restzustände auch heilbar sind Trotzdem fußen wir heute auf einem ungleich viel festeren Boden Den ersten großen Schritt vorwärts brachte die Anwendung der ultravioletten Strahlen der künstlichen Höhensonne durch HULDSCHINSKY den zweiten die Verwendung von einer durch bestrahltes Vitamin D angereicherten Kost oder die Zufuhr des rein dargestellten Vitamins selbst Die künstliche Höhensonne wird in täglich steigenden Dosen (Sitzungslänge von 5—45 min) appliziert Die Erfahrung hat gezeigt daß diese Therapie so viele Monate angewandt werden muß als die Kinder Lebensjahre zählen Nach GYORGY GOTTLIEB u a läßt sich der Erfolg durch kleine orale Eosingaben (0 1 g/Tag) die photosensibilisierend wirken verstärken

Unter den *Nahrungsmitteln* steht schon seit langer Zeit der Lebertran (in Mengen von 10—30 cm^3 täglich) an erster Stelle Ersatzpräparate wie z B Scotts Emulsion sind vielfach angenehmer im Geschmack stehen aber an Wirksamkeit etwas zurück Da Lebertran wegen seiner öligen Beschaffenheit und seines eigenartigen Geschmackes oft den größten Widerwillen bei Kindern und Erwachsenen hervorruft ist es gut daß wir ihn heute entbehren und durch bestrahlte Nahrmittel vor allem Milch Trockeneigelb usw völlig ersetzen können Aus prophylaktischen Gründen sollten die Kleinkinder in den gefährlichen Zeiten vor allem in den Wintermonaten stets derartige vorbehandelte Präparate erhalten im Sommer tut die Sonne das Nötige sofern es sich nicht um in traurigen Verhältnissen untergebrachte Großstadtkinder handelt *Der spezifisch wirkende Stoff das Vitamin D* kann heute nach dem WINDAUSschen Verfahren unter dem Namen Vigantol (von E Merck Darmstadt u I G Farben hergestellt) auch in Tabletten oder Tropfenform verwandt werden 1 cm^3 Vigantol enthält 0 3 mg D 1 cm^3 Vigantol forte 7 5 mg, wobei 1 mg 40000 iE entspricht zur Stoßtherapie Röhrchen mit 10—15 mg krist D_2 Andere Präparate sind Provitamin A Emulsion Klein mit 20000 iE Vit D_2 Provitaminol ein hochwertiger Lebertran mit 12000 iE D_2 Vigorsan forte mit 5 mg = 200000 iE D_2 pro Tablette Sanostol Leberolkonzentrat 1 cm^3 enthält 600 iE Vitamin A + 250 iE Vitamin D_2 Vicotrat Lebertran (HEYL) und andere D Präparate Der menschliche Organismus vermag 7 Dehydrocholesterin, das in der Haut durch Bestrahlung in Vitamin D_3 übergeht selbst zu bilden Daher ist bei gesunden Erwachsenen eine Zufuhr von außen kaum notwendig Der Bedarf bei Kindern und in der Gravidität und bei der Lactation wird von National Research Council (1948) mit 400 iE angegeben Die Dosierungsfrage ist hier noch nicht endgültig geklärt meist genügen 1—2 mg am Tag aber vielfach sind anscheinend doch größere Dosen besonders bei schwerer Osteomalacie angezeigt Die durchschnittliche Dosierung zu prophylaktischen Zwecken ist 3 bis 5 Tropfen Vigantol forte am besten in Milch dargereicht die therapeutische Dosis liegt doppelt selten vierfach so hoch Sehr zweckmäßig ist die Vitaminstoßtherapie mit i m Injektion von 500000—600000 iE entsprechend etwa 1½ cm^3 Vigantol forte

Eine *Überdosierung* die im ersten Enthusiasmus wie so oft auch hier manchmal vorgenommen wurde ist keineswegs gleichgültig Wie fast jedes Therapeuticum besitzt auch das Vitamin D im Übermaß angewendet seine Gefahren Sie traten zunächst im Tierversuch zutage PFANNENSTIEL berichtete anscheinend zuerst über schwere Vergiftungserscheinungen Gewichtsabnahme Kachexie usw bei halbwüchsigen Kaninchen Wie bei anderen Cholesterinen kommt es dabei leicht zu Gefäßsklerosen (KREITMAIR) Das gilt auch für andere Tierarten (Mäuse Ratten, Meerschweinchen Katzen Hunde usw) REINWEIN zeigte an unserer Klinik daß zwar der Gaswechsel des überlebenden Gewebes durch Vigantol nicht gesteigert wird wohl aber nach längerer Darreichung nicht einmal sehr hoher Dosen der Grundumsatz von Hunden

Sehr ausgesprochen sind die Reizerscheinungen von seiten der Nieren Beim Kinde sind zuerst von DEGWITZ u Mitarb Vigantolschädigungen beschrieben worden Appetitlosigkeit Erbrechen Anämie Gewichtsverfall und vor allem Nierenschädigungen sowohl glomerulärer wie tubulärer Art Sie betrachteten dabei die unspezifischen nephritischen Symptome als das Primäre die anderen Störungen als deren Folgeerscheinungen HESS u LEWIS sahen Hand in Hand mit diesen Schädigungen eine Hypercalcämie einhergehen und fassen das ganze klinische Bild als eine Hypervitaminose auf wobei der Nierenbeteiligung weil inkonstant nur eine untergeordnete Bedeutung zukäme Hypercalcämien wurden von den amerikanischen Autoren manchmal schon bei minimalen Dosen beobachtet GYÖRGY konnte aber an der Hand eines sehr großen Materials bei den üblichen therapeutischen Dosen (1—3 mg bestrahltes Ergosterin als Vigantol) niemals Hypercalcämien oder Schädigungen feststellen diese traten erst bei 5 bis 10 mg = 20000 iE/kg gehäuft auf So besteht trotz der entgegengesetzten amerikanischen Angaben die vielleicht auf unrichtiger Dosierung beruhen kein Grund die genannten Dosen zu erniedrigen Vorsichtshalber sollten aber doch bei langer dauernden Vigantolkuren die Kinder ärztlich überwacht werden vor allem scheinen periodische Nierenuntersuchungen ratsam

Unter anderen Medikamenten steht schon lange der Phosphor als knochensubstanzbildendes Material an erster Stelle Das berühmte alte Rezept Phosphor 0 01 Ol jecor asell ad 100 0 nach Umschütteln 2—3 mal täglich ein Teelöffel wird auch heute noch oft besonders von alten Ärzten verschrieben wenn auch gewiß der Phosphor in einer richtig zusammengesetzten Nahrung bei genügender Vitamingegenwart in ausreichender Menge vorhanden ist und einzelne Stimmen wieder laut werden (z B ENGEL) die die genannte Dosis für zu hoch halten Calciumsalze sind in der gewöhnlichen Ernährung so reichlich enthalten daß hier Extrazuführen sich meist erübrigen

Eine allgemeine vitaminreiche gemischte Kost Massage Salzbäder usw unterstützen die spezifische Therapie Unter der geschilderten Behandlung wenn sie richtig und genügend lange durchgeführt wird heilt die Rachitis anscheinend regelmäßig aus was sich im Gesamtbilde der Kranken inspektorisch palpatorisch und vor allem röntgenologisch sehr gut verfolgen läßt Allerdings bleiben in manchen Fällen in denen die Therapie erst spät einsetzt Restzustände in Gestalt von Wirbelsäulenverkrümmungen Knochenverbiegungen Thorax und Schädeldeformitäten zurück Diese müssen dem Orthopäden zugeführt werden

8 Die K A und Hypovitaminose

Die K Avitaminose beim Erwachsenen ist ein Sonderfall einer nur bedingt spezifischen Mangelerkrankung nur beim Neugeborenen ist es eine echte Form Mensch und Hühnchen können dieses Vitamin nicht selbst herstellen dagegen liefern es ihnen die Darmbakterien normalerweise synthetisch in genügender Menge Auch insofern nimmt die K Avitaminose eine Sonderstellung ein als sie keine Allgemeinerkrankung darstellt sondern nur eine Störung in einem bestimmten Stadium der Gerinnungsfermentbildung wenn es auch sehr wahrscheinlich ist daß das Vitamin K im Allgemeinstoffwechsel gewisse Funktionen hat [Näheres bei J KÜHNAU (Z)]

Schon seit anscheinend sehr langer Zeit war es immer wieder den Ärzten aufgefallen daß Kranke mit schweren Leberschädigungen und Galleabschluß zu Blutungen neigen und die Chirurgen scheuten sich schon seit WIELELIUS (1693) (Lit bei RIEGEL u KOLLER) wegen dieser gefährlichen Komplikationen solche Kranke zu operieren

Man nahm zunachst an daß bei solchen Patienten der Blutgerinnungsvorgang dessen Komponenten z T in der Leber gebildet werden gestort sei Spater wurd auch an Kombinationen mit Skorbut oder deren hamorrhagischen Diathesen ge dacht

Den entscheidenden Schritt zur Aufklarung brachten dann 1929 die Beob achtungen von DAM (Kopenhagen) u a die eine Blutungskrankheit bei Huhnchen die sehr fettarm ernahrt wurden entstehen sahen 1934 fuhrte DAM dann di Blutungstendenz solcher Tiere auf den Mangel an einem fettloslichen Vitamin da er seiner spezifischen Wirkung nach als Vitamin K (= Koagulationsvitamin) be zeichnete MCFARLANE u SCHONHEYDER stellten bei den blutenden Vogeln zuerst eine verlangerte Blutgerinnungszeit und dann eine Hypoprothrombinami fest womit das Wesen dieser hamorrhagischen Diathese richtig erkannt war Mi der Reindarstellung und Konstitutionsaufklarung des spezifischen Diatfaktor aus Luzernen (Alfa alfa) Heu durch DAM KARRER DOISY u a [Lit bei BICKNELL u PRESCOT (Z) 1939] war dann auch die chemische Natur des Koagulations vitamins erkannt und der Weg fur eine spezifische Therapie gewiesen

Weitere Untersuchungen ergaben daß das entscheidende und qualitativ ab schatzbare Kriterium fur das Vorliegen einer K A oder Hypovitaminose die Prothrombinverminderung im Blut ist

Nach dem Verfahren von QUICK u KOLLER laßt diese sich relativ einfach und exakt in folgender Weise bestimmen

1 cm³ Natrium Oxalatlosung (1 34%) und 9 cm³ Venenblut werden geschuttelt und zen trifugiert 0 1 cm³ Plasma 0 1 cm³ Thrombokinaselosung die aus azetonextrahierten Kanin chenhirntrockenpulver von dem 0 3 g in 5 cm³ 0 9%iger Kochsalzlösung aufgeschwemmt werden werden zugegeben Nach Zufugung von 0 1 cm³ 0 548%ige $CaCl_2$ Losung wird das Ganze auf dem Wasserbad bei 37 in einem Glasröhrchen (13 × 10 mm) gemischt und auf seine Gerin nungsfahigkeit gepruft indem mit der Stoppuhr der Moment bestimmt wird an dem eben mit einem Platindraht Klumpenbildung einzutreten beginnt Die so ermittelte Prothrombinzeit betragt normalerweise 14 min Andere Methoden ergeben etwas hohere Werte Der kritische Wert bei dem es zu Blutungen kommt liegt bei etwa 20—25% des normalen Prothrombin gehaltes bei Zahlen zwischen 25—35% besteht eine latente K Avitaminose die jederzeit manifestiert werden kann

Der Blutgerinnungsvorgang (Naheres daruber S 125 bei WOHLISCHS Schema im Vitamin K Kapitel) der in seiner Endphase in der Bildung von Fibrin durch Zusammentritt von Fibrinogen und Thrombin besteht ist also im Gegensatz zu allen anderen hamorrhagischen Diathesen auf der Prothrombinstufe gestort Die Blutungszeit ist im allgemeinen normal ebenso wie das RUMPEL LEEDsche Phanomen

Die K Avitaminose tritt beim Menschen in *3 Hauptformen* bzw aus 3 Ursachen auf 1 als relative Mangelform 2 als Resorptionsavitaminose 3 als M hamor rhagicus neonatorum FANCONI

Im ersteren Falle konnen die verschiedensten Faktoren die Ursache sein Zu nachst kann der Bedarf so gegenuber der Norm gesteigert sein daß die in der Nahrung gelieferte und zusatzlich von den Darmbakterien gebildete Menge nicht ausreichen um den Bedarf zu decken Es ist das manchmal bei sehr großen Blut verlusten und langer dauernden Operationen der Fall Es kommt dann meist zu einer Prothrombinverarmung durch zu starke Verluste vor allen Dingen nach außen

Im zweiten Falle spielen solche vielleicht auch eine gewisse Rolle Wichtiger ist aber wohl eine Leberschadigung die teils durch die Narkose teils durch vorlaufig noch unbekannte mit dem operativen Eingriff irgendwie in Zusammenhang stehende Einflusse die auch die oft sehr hochgradigen Eiweißeinschmelzungen herbeifuhren bedingt sind

Wichtiger, weil weit verbreitet und gefährlicher, ist die *Resorptionsavitaminose*. In diesen Fällen ist weder der Bedarf erhöht noch die im Darm vorhandene Vitaminmenge ungenügend, aber sie findet nicht den Weg zur Verarbeitungsstelle, nämlich der Leber. Das fettlösliche Vitamin K bedarf zu seiner Resorption des Fettes und der Galle und einer normalen Schleimhaut. Fehlt eine dieser 3 Voraussetzungen, so muß ein K-Defizit eintreten.

Alle schweren, ausgedehnten, entzündlichen, ulcerativen und degenerativen Prozesse des Darmes, die mit starken Durchfällen einhergehen, wie Gastroenterocolitis, Sprue, HERTERscher Infantilismus, Tuberkulose, Amyloid usw. beeinträchtigen die Resorption. Erst recht ist das der Fall bei Pylorusstenose, Ileus, gastrokolischen Colon- und Jejunalfisteln, wenn der Darm ganz oder zum großen Teil ausgeschaltet ist. Auch lange und große Gaben von Antibioticis per os, welche die Darmflora weitgehend vernichten, kann zu Mangelerscheinungen führen. Das gleiche gilt auch für große Dosen von Salicyl, besonders p-Amidosalicylsäure (KOLLER). Meist ist es aber nur ein sehr kleiner Teil solcher Fälle, in denen es zu einer manifesten K-Avitaminose kommt. Häufiger finden sich nur geringe oder mittlere Herabsetzungen des Prothrombingehaltes im Blute. In allen solchen Fällen sollten schon prophylaktisch 10—20 mg K in Form von Synkavit oder anderen Präparaten gegeben werden.

Praktisch wichtiger und häufiger sind die K-Verluste durch Gallenabschluß, sei es durch Fisteln oder durch mechanische Behinderung gleichviel welcher Genese (Stein, Carcinom, Außendruck usw.). In solchen Fällen finden Fettverluste im Stuhl bis zu 50% und mehr statt. Für das Vitamin K mag das Gleiche gelten. Auch beim Parenchymicterus kann es zu Blutungen kommen. Ihre Genese ist aber in Fällen sehr schwerer Leberschädigungen eine andere. Vitamin K ist zwar genügend vorhanden, aber die schwer erkrankte Leber ist nicht mehr in der Lage, die Fibrinsynthese durchzuführen. In solchen Fällen kann natürlich auch Vitamin K nicht helfen. Diese Tatsache hat zur Ausarbeitung einer Leberfunktionsprüfung geführt [siehe BÜRGER (7)]. Bei dieser wird bei Vorliegen einer Hypoprothrombinämie 3 Tage lang 10—20 mg Vitamin K (als Synkavit oder Karan) injiziert und dann erneut die Prothrombinämie untersucht. Ist der Wert dann normal, so ist die Leber intakt, nur geringfügige Besserungen sprechen für leichte Leberschädigungen, unbeeinflußte Hypothrombinämie für sehr schwere Insuffizienz wie bei dekompensierter Lebercirrhose.

Die 3. Form der K-Avitaminose betrifft die *Neugeborenen*. Diese bringen schon eine Hypothrombinämie mit auf die Welt, weil sie von der Mutter kein Vitamin mitbekommen und weder Bakterien als Versorger noch Gallensäure besitzen. Auch sonst ist die Leber in den ersten Lebenstagen noch nicht voll funktionsfähig, was sich auch in dem Icterus neonatorum zu erkennen gibt. Diese für den Neugeborenen physiologischen Verhältnisse ändern sich schon in den ersten Lebenstagen teils von allein, teils durch die Muttermilch. Nur in 0,5% (KATO) bestehen sie, gefördert durch frühzeitige Geburt, abnormen Geburtsverlauf, Schwangerschaftstoxicose, Capillarschädigungen, z. T. wohl auch konstitutionell erbliche Momente weiter und es kommt zu einem manifesten hämorrhagischen Syndrom, wie FANCONI II es zuerst eingehend beschrieben hat. Die Blutungen können alle Organe inklusive Gehirn und Retina betreffen. Nur die Muskulatur scheint im allgemeinen ausgenommen. Die ersten Zeichen sind gewöhnlich Nabelblutungen, Pechstühle und Blutungen in oder unter der Kopfhaut. Manchmal kommen die Säuglinge schon mit Blutungen auf die Welt. Die Symptome im einzelnen richten sich nach dem Sitze der Blutung. Besonders gefährlich sind die intrakraniellen Hämorrhagien, die 25—50% der Todesfälle bei Neugeborenen ausmachen. Auch sonst ist die Mortalität an dieser Krankheit sehr groß, nach SALMONSEN etwa 20

FUNK: Die Vitamine. 3. Aufl. München: Bergmann 1927.
LANG, K., u. O. R. RANKE: Stoffwechsel und Ernährung. Die Bedeutung der Vitamine für die Ernährung. S. 200ff. Berlin-Heidelberg-Göttingen: Springer 1950. — LANG, K., u. R. SCHÖN: Die Ernährung, Physiologie, Pathologie, Therapie der Vitaminmangelkrankheiten mit Beiträgen von R. JÜRGENS, A. VANOTTI, W. H. FAHNDRICK, A. NITSCHE und G. KOLLER. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1952.
OCHOA, S.: The biological Action of the Vitamins. Chicago University Press 1942.
ROSENBERG, H. R.: Chemistry and Physiology of the Vitamins. New York: Interscience Publishers 1945.
SCHEUNERT, A.: Die Vitamine. Handbuch der Lebensmittelchemie. 9. Ergänzungsband. — SPIES, T. D., u. H. R. BUTT: Vitamines und Avitaminoses. In: Diseases of Metabolism von G. G. DUNCAN, S. 372. Philadelphia and London: Saunders 1947. — STEPP, W., u. P. GYÖRGY: Avitaminosen und verwandte Krankheitszustände. Berlin: Springer 1927. — STEPP, W., J. KÜHNAU u. H. SCHRÖDER: Die Vitamine und ihre klinische Anwendung. 6. Aufl. Stuttgart: Enke 1941, sowie 7. Aufl. 1. Bd. ebenda 1952.
THIERS, H.: Les vitamins. Paris: Masson 1956.
ZELLWEGER, W., u. W. H. ADOLF: Vitamine und Vitaminkrankheiten. Hdb. d. inn. Med. 4. Aufl. Bd. VI/2 1954.

II. Sonderarbeiten über die einzelnen Mangelkrankheiten

Die A-Avitaminose

Xerophthalmie und Keratomalacie

BLOCH, C.: Jb. Kinderheilk. 89 (1919). — J. of Hyg. 19 (1921).
DRUMMOND, J. C., and A. W. WILBRAHAM: The Englishmans Food. London 1939.
GUILLEMEAU, J.: Traité des maladies de l'oeil. Paris 1585.
HECHT, S., and MANDELBAUM: Science (Lancaster, N.Y.) 88, 219 (1938). — HUME, E. M., and H. A. KREBS: Med. Res. Council Spec. Report Ser. 264. London 1949.
JEANS, P. C., and Z. ZENTMIRE: J. Amer. Med. Assoc. 102, 892 (1934). — JEGHERS, H.: J. Amer. Med. Assoc. 109, 756 (1937). — JÜRGENS, I.: Klinische Symptomatologie und Therapie der A-Avitaminose in K. LANG und R. SCHÖN: Die Ernährung S. 418 (Z).
MASON, K. E., and E. T. ELLISON: J. Nutrit. 9, 735 (1935). — MORTON, R. A., and T. W. GOODWIN: Nature (Lond.) 153, 405 (1944).
NICHOLLS, L.: Indian Med. Gaz. 68, 681 (1933); 69, 241 (1934).
PARINAUD, M.: C. r. Acad. Sci. (Paris) 93, 286 (1881). — PENAY, J. G., and M. VILLAVERDE: Rev. Cuban Cardiol. 2, 332 (1940). — ref. J. Amer. Med. Assoc. 118, 1418 (1942). — PILLAT: Mercks Jahresber. 1936. — Wien. klin. Wschr. 1940, 779. — Münch. med. Wschr. 1940, 225.
RODAHL and T. MOORE: Biochemic. J. 37, 166 (1943).
WAGNER, K. H.: Vitamin-A-Mangel. D. Z. Verdgs. usw. Krkh. 3, 273 (1940). — WALD, G., and others: Am. J. Physiol. 123, 732 (1938). — WALD, G.: J. Gen. Physiol. 25, 331 (1941); dort auch seine früheren Arbeiten.

Die Beri-Beri

AALSMEER, W. C., u. K. F. WENCKEBACH: Wien. Arch. inn. Med. 16, 193 (1929). — Documenta neerl. et indones. morbis trop. 3, 2 (1951). — ref. Congr. Zbl. 139, 211 (1952).
BAELZ, E.: Über die in Japan vorkommenden Infektionskrankheiten. Mitt. dtsch. Ges. Natur- u. Völkerkunde Ostasiens H. 27, S. 295 (1882). — BAELZ, L., u. K. MIURA: Hdb. d. Tropenkrankh. 2. Aufl. Bd. 3, S. 508.
EIJKMAN, M.: Virchows Arch. 148, 523 (1897).
MIURA: Beri-Beri. Erg. inn. Med. 4, 280 (1909).
SCHAUMANN: Beitr. z. Arch. f. Schiffs- und Tropenhyg. 15, 5 (1911). — SCHEUBE: Die Beri-Beri. Jena: Fischer 1894. — SHIMAZONO, J.: Beri-Beri in W. STEPPS und P. GYÖRGYS Avitaminosen (Z) S. 541ff.
WILLIAMS, P. F., and others: Nutrit. 25, 71 (1943). — Bull. Nat. Res. Council Nr 116 (1945).

Lactoflavinose (A-Riboflavinose)

BAHR, P. H.: A Report on Researches in Sprue in Ceylon. Cambridge Univ. Press London 1912—14.
GOLDBERGER, J., and W. T. TANNER: Publ. Health Rep. 1925, 54. — GOLDSMITH, G. A.: South. Med. J. 36, 108 (1943).
LUNDH, B., u. F. GEILL: Acta med. scand. (Stockh.) 110, 172 (194).
MEULENGRACHT, E., u. J. BICKEL: Klin. Wschr. 1941, 831, 913. — MOORE, T. F.: J. Trop. Med. 4, 109 (1939).

Scott H H Ann Trop Med 1° 109 (1918) — Sebrell, W H and P E Putler Publ Health Rep 1938 2 8 1939 21 1 — Stannus H S Trans Roy Soc Trop Med (Lond) 5 112 (191. 7 3. (1913) — Lancet (Lond) 1940 352 — Sjögren R Acta ophtalm (Kobenh) Suppl ° (1933) 13 1 40 (1935) 18 369 (1940) — Sydenstricker V P and others J Amer Med Assoc 113 1697 213 (1939) 114 243 (1940) — South Med. J 34 165 (1941)

Vannotti A Schweiz med Wschr 1939 518 — Helvet med Acta ° 639 (1941) — Porphyrinurie u Porphyrinkrankheiten Hdb d inn Med 3 Aufl Bd VI/2 S 6 7 1944 — Die B Vitamine in Die Ernährung von K Lang u R Schön (Z) S 491 195°

Die Pellagra

Alessandri H u Mitarb Rev Med de Chile °0 498 (194°)
Babcock J W Psychol of Pellagr Jul S C As Nov (1910)
Casal, C De affectione quae vulgo in hac regione Mal de la Rose etc in Historia naturaly med del principado de Asturias Madrid 1 6.
Elvehjem C u Mitarb J Amer Chem Soc 59 1767 (1937) — J of Biol Chem 1°3 137 715 (1938)
Frontali Arch ital Med sper 2 745 (1939) — Minerva ° 133 (1938)
Goldberger J G A Wheeler, and E Sydenstricker Publ Health Rep 19°0 35 — Gregor A Jb Psychiatr °8 15 (1907)
Klfine W de South Med J 8 99 (194)
Lavinder C H Pellagra in Avitaminosen herausgegeben von W Stepp u P György S 68) Berlin Springer 19 7
Spies D T u Mitarb J Amer Med Assoc 110 66 111 584 (1938) 114 1481 (1939) 11 °9 (1940) — Strambi G Dissertazioni sulla pellagra Vol I e II Milano 1 94
Vanotti A Hdb d inn Med 3 Aufl. Bd VI/2 S 6°7 (1944)
Wagner Hippokrates 861 (1940) — Nervenarzt 13 166 (1940)

Andere A und Hypovitaminosen des B Komplexes

Heilmeyer L u K Begemann Die Blutkrankheiten in Handb d inn Med 4 Aufl Bd (1951)
Spies T D R M Suarez and G G Lopez J Amer Med Assoc 139 5 1 (1949) — Sydenstricker, V P., and others Science (Lancaster Pa.) 9) 1 6 (194.) — J Nutrit 34 481 (1947)
Williams P J Vitamins and Hormons I 239 New York 1943

Skorbut und Moller Barlowsche Krankheit

Alwall, N Acta med scand (Stockh) °9) (1941) — Aschoff L u Koch Skorbut Jena Fischer 1919
Barlow Th Med.-chir transact London 66 (1883) — Bierich R Dtsch Arch klin Med 130 151 (1919) — Böger u K Schröder Münch med Wschr 1934 31 — Klin Wschr 1934 84
Cartier zit bei F Bicknell, u F Prescot (7) — Crandon J H and C H Lund New Engl Med J °°° 848 (1940) °°3 3 3 (1940)
Dagul, H Klin Wschr 1939 669 — Dahlberg G Acta med scand (Stockh) 1616 (194) 540 (1944) — Dies H Acta med scand (Stockh) Suppl 1940 — Droese W u H Bramsel Vitamintabellen Die Ernährung H 8 (1941)
Fähndrich W H Skorbut und Hypovitaminosen Veröff Heeressanität wesen H 11 (1944) — Klinik und Therapie der Vitamin C-Mangelkrankheiten in Die Ernährung von K Lang u R Schön (7) S 53 (19) — Fränkel, E Fortschr auf d m Gebiet d r Röntgenstr Ergeb 18 (1908) — Freund W Skorbut Hdb d Kinderheilk der von Pfaundler Schlossmann 3 Aufl Leipzig 19 3
Glazebrook A J and S Thompson J of Hyg 4° 1 (194) — Glisson Die Rachitis (1651) zit bei H F Hess — Gothlin Klin Wschr 1932 1469 — Acta paed atr (Stockh) °0 1 (1937) — Crab W u K Lang Klin Wschr 1940 40 — Crab W Klin Wschr 1949 430 — György J Der Skorbut im Säugl und Kindesalter in W Stepp u J György Avitaminosen Berlin Springer 19°7
Hart Lessing Der Skorbut der kleinen Kinder Stuttgart 1913 — Hess A F Scurvy past and present Philadelphia 1 °0
Jusatz H J Med. Welt 194° 417
Krehl, L Entstehung Erkennung und Behandlung innerer Krankheiten 13 Aufl. S 15 Leipzig Vogel 1930
Lind A A Treatise on the Scurvy London 1 5°

Die Ernährung durch eine *Magen oder Dünndarmfistel* kommt nur dann in Betracht wenn wegen Unzulänglichkeit der normalen Zufuhrwege entsprechende operative Eingriffe nötig geworden sind Sofern die Wege nicht wie bei Narbenstrikturen oder malignen Tumoren völlig verbaut sind oder bei Berührung mit Nahrung heftig schmerzen soll man versuchen einen Teil der Ernährung noch über den normalen Weg zu leiten In den ersten Tagen nach Anlegen der Fisteln kommen natürlich nur häufige kleine, reinflüssige Zufuhren in Betracht später kann dann zu dünnbreiiger Kost übergegangen werden bei deren Weiterbeförderung oft eine Spritze gute Dienste tut Manche Kranke verzichten ungern auf die Freude am Essen Sie bekommen dann einen Teil der ihnen zugedachten Nahrung z T in fester Form zum Kauen und spucken sie dann stark zerkleinert in den auf den Fistelschlauch aufgesetzten Trichter in den dann die flüssige Nahrung durch Spülen hinzugegossen wird

Auch durch die *Duodenalsonde* (Technik bei M EINHORN LAZARUS und DAVID) läßt sich Nahrung von ähnlicher Zusammensetzung wie bei der Schlundsonde in den Darm einbringen Das Indikationsgebiet ist begrenzt auf die Fälle in denen der Magen geschont werden soll wie bei Ulcus von Magen und Duodenum aber auch von diesen scheidet ein Teil aus wenn die Einführung der Duodenalsonde Beschwerden macht oder zu lange dauert Da häufiges Einführen der *Duodenalsonde* das etwas kompliziert ist Zeit erfordert und die Patienten stark belastet empfiehlt sich die Verwendung als Dauersonde MORAWITZ und HENNING [zit bei N HENNING (Z)] die in Deutschland als erste diese Therapie in größerem Umfange anwandten benutzen als Sonde einen weichen elastischen Gummischlauch von der Dicke eines Fahrradventilschlauches mit einer kleinen Olive am Ende Da die Schlauchlage im Munde auf die Dauer von den meisten Kranken als sehr lästig empfunden wird geschieht die Einführung am zweckmäßigsten nasal Da die Olive dafür zu dick ist muß der Schlauch zunächst ohne Olive durch die Nase eingeführt werden bis seine Spitze die hintere Rachenwand erreicht dann wird sie mit einer Pinzette vorgezogen und die Olive anmontiert Der Schlauch muß dann soweit wieder zurückgezogen werden daß die Olive die hintere Rachenwand berührt Dann erst wird die Sonde vorsichtig durch den Oesophagus abwärts geschoben Soll sie was auch möglich ist als Magenverweilsonde benutzt werden so bleibt sie im Magen liegen *Daß sie richtig dort angekommen ist läßt sich* leicht durch eine Spritze die sauren Magensaft aspiriert feststellen Schwieriger ist die richtige Plazierung im Duodenum Hierzu muß der Kranke sich auf die rechte *Seite legen Ein leichter Stoß zeigt dann meist die Passage durch den Pylorus* an Durch Ansaugen von Duodenalinhalt mit einer Spritze der sich durch leicht gelben Farbton und alkalische Reaktion der Flüssigkeit zu erkennen gibt überzeugt man sich von der richtigen Lage der Sonde die auch röntgenologisch kontrolliert werden kann Um ein Zurückrutschen zu verhindern muß das aus der Nase herausragende Schlauchende mit einem Heftpflasterstreif an der Backe außen befestigt und bei Nichtgebrauch mit einem Glas oder Holzstöpsel verschlossen werden

Es gelingt meist die Kranken zu bewegen 8—10 Tage die Sonde liegen zu lassen Bei längeren Zeiten bin ich stets auf großen Widerstand der Kranken gestoßen so daß dieser Behandlung zeitlich Grenzen gesetzt sind Ihr Wert ist dadurch erheblich beeinträchtigt und ich habe mich nie davon überzeugen können daß Ulcera dadurch auch praktisch sicher rascher heilen wenn es auch durch die Stillegung des Magens theoretisch zu erwarten wäre Auch läßt sich ein direkter mechanischer Reiz auf die meist an der kleinen Curvatur der Hauptpassagestelle der Sonde gelegenen Ulcera nicht immer vermeiden so daß ich nicht glaube daß dieser Ulcustherapie ein großer allgemeiner Wert zukommt Sie wird immer nur auf wenige Fälle vor allem hochgradig Unterernährter beschränkt bleiben

Art und Menge der Nahrungszufuhr auf diesem Wege ist die gleiche wie bei der gewöhnlichen Sondenernährung. Durch häufige Eingießungen läßt sich der Calorien- und N-Gehalt fast beliebig steigern, besonders ist das der Fall bei Verwendung *vollwertiger Aminosäurengemische*, wie sie zuerst ELMAN (1939) in Amerika auf Grund tierexperimenteller Untersuchungen für jede Art extrabuccaler Ernährung einführte und die dort weiteste Verbreitung gefunden hat. Da dieser Therapie auch in Deutschland eine wichtige Rolle zukommt, sei kurz auf sie hier eingegangen (Näheres und Lit. bei PFAU u. RAUSCH, DEUEL u. JOHNSTON u. a.).

Hauptindikationsgebiete sind Hypoproteinämien, Ernährungsschäden und Schädigungen aller Art, große Verbrennungen, Frakturen und postoperativer Eiweißzerfall, den zuerst BÜRGER u. GRAUHAN beschrieben. Letzterer ist oft außerordentlich stark. So finden sich in der amerikanischen Literatur Angaben, daß ein Kranker nach Magenresektion in den ersten 10 Tagen nach der Operation eine Eiweißeinschmelzung entsprechend 6 kg Fleisch erlitt (BRUNSWIG). Von 41 chirurgischen Patienten hatten 36 in den ersten postoperativen Tagen Eiweißverluste von 25—100 g täglich, bei der Hälfte betrug die Gewebseinbuße sogar 15—20 Pfund im ganzen.

Bei ausgedehnten Verbrennungen sind Verluste durch Exudation allein in Höhe von 350 g/Std. beschrieben (CASTE). Nach Frakturen der unteren Extremität beobachteten CUTHBERTSON u. Mitarb. N-Ausscheidungen von 250 g in 5—6 Tagen. Natürlich werden solche gewaltigen Einbußen nach und nach durch eine später mögliche normale Ernährung allmählich wieder ersetzt, aber die Aminosäurentherapie bietet die Möglichkeit, Heilungen weit rascher zu erzielen und die Kranken viel früher herzustellen, als es bisher möglich war.

Von amerikanischen *Präparaten* seien das Amigen aus verdautem Casein mit 12% N entsprechend 300 g Fleisch und das Aminoid, eine Mischung von Rindfleisch, Milch, Weizen und Hefehydrolysaten mit Dextrose, genannt. In Deutschland bringen die Nordmarkwerke das sehr brauchbare Aminotrat in den Handel.

Trotz calorisch und an sämtlichen Nahrungsstoffen ausreichender Sondenernährung lassen sich, wie vor allem BÜRGER [(7) S. 794] betont hat, starke Gewichtsverluste bis zu 4 kg manchmal nicht verhindern. BÜRGER führt sie auf Wasserverluste zurück. In allen diesen Beobachtungen (Lit. bei BÜRGER) wurde als N-Quelle Eiweiß benutzt. Amerikanische Angaben deuten darauf hin, daß die Verwendung von Aminosäuregemischen hier günstiger wirkt, wenn es auch schwer verständlich ist, daß sie hier dem unveränderten Nativeiweiß überlegen sein sollen.

Die *rectale Ernährung* ist die älteste Form künstlicher Nahrungszufuhr. Schon GALEN, CELSIUS u. a. kannten Clysmata nutritientia (Dissertation von STROM bei EWALD und zusammenfassende Darstellung mit reicher Literatur bei H. GLATZEL). Dies kommt vor allen Dingen dann in Betracht, wenn die Ernährung durch die oberen Abschnitte des Magendarmkanals in genügender Weise nicht möglich oder nicht wünschenswert ist oder Sondenbehandlung sich nicht empfiehlt. Sie ist nur dann möglich, wenn keinerlei Entzündungen oder Reizzustände in den untersten Darmabschnitten bestehen, da sonst die Einläufe zu kurz gehalten werden. Auch sonst gelingt es manchmal nicht, die Verweildauer im Darme genügend lang zu gestalten.

Die Resorption vom Mastdarm und den nächst höheren Darmabschnitten aus ist erstaunlich gut. Das gilt nicht nur für Salz und Wasser, sondern auch für Kohlenhydrate, Fett und Eiweiß bzw. ihre Spaltungsprodukte. Eine exakte Bestimmung im einzelnen ist oft recht schwierig, da die Differenz zwischen eingeführtem Nährmaterial und nachher wieder ausgeschiedenen Resten nicht ohne weiteres als resorbierte Menge betrachtet werden kann. Ein Teil des Einlaufes

kann nach oben wandern, evtl. *dort vom Kote aufgesogen werden.* Wie große Fehlerquellen dadurch entstehen, läßt sich schwer feststellen (Lit. bei REACH u. a. Zusammenfassung bei v. NOORDEN u. SALOMON). SHORT u. BYWATERS behaupten, *daß praktisch weder Eiweiß noch Peptone ausgenutzt werden.*

Seit C. VOIT u. S. BAUER sind zahllose rectale Resorptionsversuche bei Tieren und Menschen angestellt. Zucker verschwindet besonders rasch. Sicher wird er, wie Respirationsversuche zeigen, zum größten Teil resorbiert und verbrannt; daneben spielt aber auch bakterielle Zersetzung eine Rolle. Merkwürdig ist der relativ geringe Einfluß rectal einverleibten Zuckers beim Diabetiker (vgl. vor allem LÜTHJE) auf die Zuckerausscheidung. Auch Polysaccharide, selbst Stärke, werden nach vorhergehender Hydrolysierung durch ein diastatisches Ferment, das im Rectum anwesend ist, gut aufgesogen, so daß LEUBE sogar Rohstärkeklistiere empfahl, die sich allerdings wenig einbürgerten. Besser sind Dextrinklistiere nach v. NOORDEN.

Fett wird in kleinen Mengen (16%) sehr gut (über 60%), in gesteigerter Dosis zunehmend schlechter ausgenutzt (DEUCHER). Infolge eines tryptischen Fermentes, das gleichfalls im Rectum vorhanden ist und entweder aus den oberen Darmabschnitten oder den Bakterien, möglicherweise auch von der Darmschleimhaut selbst abgesondert wird, kann auch Eiweiß rectal gespalten und resorbiert werden. *Die Angaben über die einzelnen Eiweißarten schwanken sehr und haben heute kaum noch Interesse.* Früher wurden Milch und Eiweißabbauprodukte, wie Pibi, Witte-Pepton, Hapan, Erepton, Nährstoff Heyden usw. verwandt, heute sind es vor allem Aminosäurengemische.

Als Zusammensetzung für Nährklistiere empfahlen v. NOORDEN u. SALOMON folgendes:

Tabelle [illegible]. *Zusammensetzung von Nährklistieren (nach* VON NOORDEN u. SALOMON)

		Gehalt		Voraussichtlich Resorption aus beiden Klistieren	
I. Klistier					
Aminotrat	50 g	N-Substanz	50 g		
Alkohol	9 g	Alkohol	9 g	Zusammen	
Wasser	300 g	Calorien	2 3		
Kochsalz	10 g			N-Substanz	40 g
				Kohlenhydrat	90 g
II. Klistier				Alkohol	18 g
Dextrin	100 g	Kohlenhydrat	100 g	Calorien	660
Alkohol	9 g	Alkohol	9 g		
Kochsalz	10 g	Calorien	473		
Wasser	300 g	Zusammen	746		

Es fehlen in diesem Rezepte vor allem Kalium und Calcium.

Über 800 nutzbare Calorien wird man pro Tag schwer hinauskommen, da weitere Belastung die Verweildauer zu leicht herabsetzt. Sie decken nur etwa ⅓ des Calorienbedarfs. Wie es schon LEUBE empfahl, werden 2 Klistiere je 300 cm³/Tag gegeben, als Vorbereitung 1—2 Std. vor dem ersten eine vorsichtige Spülung mit Kamillentee evtl. unter Opiumzusatz. Zweckmäßig werden auch dem Klysma selbst 5—10 Tropfen Opium zugesetzt, evtl. auch 1 mg Atropin. Die Kranken müssen mindestens 2 Std. nach den Klistieren liegen, am besten einen großen Teil der Zeit in linker *Seitenlage. Der Stuhldrang muß durch ruhiges tiefes Atmen möglichst lange unterdrückt werden.*

Eine besonders zweckmäßige Form der rectalen Ernährung stellen die *Tropfklistiere* dar. J. WERNITZ hat sie zuerst angegeben. Als Apparat ist vor allem der

STRAUSSsche und der TITUS DOBBsche Kugelapparat zu empfehlen doch genügt auch wie v NOORDEN u SALOMON mit Recht betonen ein gewöhnlicher Irrigator mit Nelatonkatheter vor den in das verbindende Schlauchstück ein fein regulierbarer Hahn eingeschaltet wird In 1 min dürfen höchstens 100 Tropfen einfließen was einem Stundenwert von etwa 300 cm³ entspricht Im ungünstigen Falle lassen sich so täglich 1 max 1½ l Nährlösung zuführen

Überblickt man die Leistungen der extrabuccalen Nahrungszufuhr soweit sie sich auf den Magen Darmkanal beziehen im ganzen so läßt sich feststellen daß auf die Dauer nur durch die Schlundsonde und Magen Darmfisteln eine ausreichende Ernährung möglich ist Rectal läßt sich nur höchstens ¼—⅓ des Bedarfs einverleiben und auch das meist nur auf kürzere Zeit da erfahrungsgemäß doch über kurz oder lang Reizzustände entstehen welche die Verweildauer und damit die Resorption der Nahrung herabsetzen

Ungenügend ist auch die Nahrungsmenge die auf subcutanem oder intravenösem Wege dem Menschen beigebracht werden kann [Zusammenf mit reichlicher Lit bei H GLATZEL (1939)] Theoretisch und im Tierexperiment ist es möglich wie HENRIQUES u ANDERSEN zeigten durch *intravenose Tropfklistiere* von Erepton Dextrosesalzlösung Tiere am Leben zu erhalten und sogar ihren Eiweißbestand zu vermehren aber beim Menschen kommt das in praxi nicht in Betracht wenn es auch nach FRIEDEMANN gelingt bei erschöpfenden Durchfällen 1—1½ Tage solche Tropfklistiere mit einer besonderen Methodik durchzuführen und dadurch akute Erschöpfungszustände zu überstehen (H WINTERNITZ) Traubenzucker oder Invertzucker (in Form der Kalorose) und vor allem Fructose eignen sich in 2 bis maximal 5%iger Lösung zur subcutanen bis zu 50% bei sehr langsamer Infusion auch zur intravenösen Injektion für die am besten die Cubitalvene benutzt wird

Früher begnügte man sich mit ... höchstens 10%igen Tropfeinläufen von chemisch reinem Traubenzucker oder Calorose durch eine gutliegende etwas stärkere Nadel oder wenn nötig durch eingebundene Glaskanüle Die Tropfenzahl ist ähnlich wie bei der rectalen Darreichung sehr niedrig zu wählen etwa 1 l pro Std Glucose und Aminosäurenlösung So gelingt es täglich ... bis 3 l zu infundieren Einige Gramm Glucose treten dabei meist in den Harn über was aber unbedenklich ist Heute werden meist Aminosäuren Fruchtzuckerkochsalzlösungen infundiert So lassen sich täglich 1600 Cal mit 80 g (1—1 ... g/kg) Aminosäuregemisch zuführen Der Zucker dient dabei als Brennmaterial die Aminosäuremischung zum Eiweißaufbau

Dreierlei ist dabei dringend zu beobachten 1 muß das angewandte Aminosäurenpräparat absolut rein d h frei von allen Spuren des Ausgangsmaterials und sonstigen Beimengungen sein Leider ist das nicht immer der Fall 2 muß möglichst doppelt destilliertes Wasser zur Lösung benutzt werden 3 muß die Applikation außerordentlich langsam erfolgen Werden diese 3 Punkte nicht genügend berücksichtigt so kann es zu Fieber Schüttelfrösten Nausea Erbrechen und anderen stürmischen Erscheinungen kommen

Auch Fett kann in feinster Emulsion in Mengen von 1 g pro kg Körpergewicht oft mit Erfolg zur intravenösen Injektion verwandt werden (Näheres u Lit bei H GLATZEL)

Die intravenöse Therapie läßt sich manchmal lange fortsetzen So berichtete DAVIS über 203 Kranke die ohne besondere Zwischenfälle 7301 Aminosäurelösung intravenös vertrugen

Freilich darf nicht verschwiegen werden daß auch bei anscheinend einwandfreier Technik Todesfälle vorgekommen sind (HOFFES u Mitarb CUBREPI HINSA u COHN) In den genannten Fällen handelte es sich um auch autoptisch

kann nach oben wandern evtl dort vom Kote aufgesogen werden Wie groß
Fehlerquellen dadurch entstehen läßt sich schwer feststellen (Lit bei PEACH u
Zusammenfassung bei v NOORDEN u SALOMON) SHORT u BYWATERS behaup
ten daß praktisch weder Eiweiß noch Peptone ausgenutzt werden

Seit C VOIT u S BAUER sind zahllose rectale Resorptionsversuche bei Tiere
und Menschen angestellt Zucker verschwindet besonders rasch Sicher wird er
wie Respirationsversuche zeigen zum größten Teil resorbiert und verbrannt da
neben spielt aber auch bakterielle Zersetzung eine Rolle Merkwürdig ist de
relativ geringe Einfluß rectal einverleibten Zuckers beim Diabetiker (vgl vo
allem LUTHJE) auf die Zuckerausscheidung Auch Polysaccharide selbst Stärke
werden nach vorhergehender Hydrolysierung durch ein diastatisches Ferment da
im Rectum anwesend ist gut aufgesogen so daß LEUBE sogar Rohstärkeklistiere
empfahl die sich allerdings wenig einbürgerten Besser sind Dextrinklistiere nach
v NOORDEN

Fett wird in kleinen Mengen (16%) sehr gut (über 60%) in gesteigerter Dos
zunehmend schlechter ausgenutzt (DEUCHER) Infolge eines tryptischen Fermentes
das gleichfalls im Rectum vorhanden ist und entweder aus den oberen Darm
abschnitten oder den Bakterien möglicherweise auch von der Darmschleimhaut
selbst abgesondert wird kann auch Eiweiß rectal gespalten und resorbiert werden
Die Angaben über die einzelnen Eiweißarten schwanken sehr und haben heute
kaum noch Interesse Früher wurden Milch und Eiweißabbauprodukte wie Riba
Witte Pepton Hapan Erepton Nährstoff Heyden usw verwandt heute sind es
vor allem Aminosäurengemische

Als Zusammensetzung für Nährklistiere empfahlen v NOORDEN u SALOMON
folgendes

Tabelle 56 *Zusammensetzung von Nährklistieren (nach* VON NOORDEN *u* SALOMON)

		Gehalt		Voraussichtliche Resorption aus beiden Klistieren	
I Klistier					
Aminotrat	50 g	N Substanz	50 g		
Alkohol	9 g	Alkohol	9 g	Zusammen	
Wasser	300 g	Calorien	273		
Kochsalz	10 g			N Substanz	40 g
				Kohlenhydrat	90 g
II Klistier				Alkohol	18 g
Dextrin	100 g	Kohlenhydrat	100 g	Calorien	660
Alkohol	9 g	Alkohol	9 g		
Kochsalz	10 g	Calorien	473		
Wasser	300 g				
		Zusammen	746		

Es fehlen in diesem Rezepte vor allem Kalium und Calcium

Über 800 nutzbare Calorien wird man pro Tag schwer hinauskommen da weitere
Belastung die Verweildauer zu leicht herabsetzt Sie decken nur etwa $^1/_3$ des
Calorienbedarfs Wie es schon LEUBE empfahl werden 2 Klistiere je 300 cm³/Ta
gegeben als Vorbereitung 1—2 Std vor dem ersten eine vorsichtige Spülung mit
Kamillentee evtl unter Opiumzusatz Zweckmäßig werden auch dem Klysma
selbst 5—10 Tropfen Opium zugesetzt evtl auch 1 mg Atropin Die Kranken
müssen mindestens 2 Std nach den Klistieren liegen am besten einen großen Teil
der Zeit in linker Seitenlage Der Stuhldrang muß durch ruhiges tiefes Atmen
möglichst lange unterdrückt werden

Eine besonders zweckmäßige Form der rectalen Ernährung stellen die *Tropf
klistiere* dar J WERNITZ hat sie zuerst angegeben Als Apparat ist vor allem der

STRAUSSsche und der TITUS-DOBBsche Kugelapparat zu empfehlen, doch genügt auch, wie v. NOORDEN u. SALOMON mit Recht betonen, ein gewöhnlicher Irrigator mit Nelatonkatheter, vor den in das verbindende Schlauchstück ein fein regulierbarer Hahn eingeschaltet wird. In 1 min dürfen höchstens 100 Tropfen einfließen, was einen Stundenwert von etwa 300 cm³ entspricht. Im ungünstigen Falle lassen sich so täglich 1 max. 1½ l Nährlösung zuführen.

Überblickt man die Leistungen der extrabuccalen Nahrungszufuhr, soweit sie sich auf den Magen-Darmkanal beziehen, im ganzen, so läßt sich feststellen, daß auf die Dauer nur durch die Schlundsonde und Magen-Darmfisteln eine ausreichende Ernährung möglich ist. Rectal läßt sich nur höchstens ¹/₄—¹/₃ des Bedarfs einverleiben und auch das meist nur auf kürzere Zeit, da erfahrungsgemäß doch über kurz oder lang Reizzustände entstehen, welche die Verweildauer und damit die Resorption der Nahrung herabsetzen.

Ungenügend ist auch die Nahrungsmenge, die auf subcutanem oder intravenösem Wege dem Menschen beigebracht werden kann (Zusammenf. mit reicher Lit. bei H. GLATZEL (1955)). Theoretisch und im Tierexperiment ist es möglich, wie HENRIQUES u. ANDERSEN zeigten, durch *intravenöse Tropfklistiere* von Erepton-Dextrosesalzlösung Tiere am Leben zu erhalten und sogar ihren Eiweißbestand zu vermehren, aber beim Menschen kommt das in praxi nicht in Betracht, wenn es auch nach FRIEDEMANN gelingt, bei erschöpfenden Durchfällen 1—1½ Tage solche Tropfklistiere mit einer besonderen Methodik durchzuführen und dadurch akute Erschöpfungszustände zu überstehen (H. WINTERNITZ). Traubenzucker oder Invertzucker (in Form der Kalorose) und vor allem Fructose eignen sich in ... bis maximal ...%iger Lösung zur subcutanen, bis zu 50%, bei sehr langsamer Infusion auch zur intravenösen Injektion, für die am besten die Cubitalvene benutzt wird.

Früher begnügte man sich mit ... höchstens 10%igen Tropfeinläufen von chemisch reinem Traubenzucker oder Calorose durch eine gutliegende etwas stärkere Nadel oder wenn nötig durch eingebundene Glaskanüle. Die Tropfenzahl ist ähnlich wie bei der rectalen Darreichung sehr niedrig zu wählen, etwa 1 l pro ... Std. Glucose- und Aminosäurenlösung. So gelingt es, täglich 2 bis 3 l zu infundieren. Einige Gramm Glucose treten dabei meist in den Harn über, was aber unbedenklich ist. Heute werden meist Aminosäuren-Fruchtzuckerkochsalzlösungen infundiert. So lassen sich täglich 1600 Cal mit 80 g (1—1,5 g/kg) Aminosäuregemisch zuführen. Der Zucker dient dabei als Brennmaterial, die Aminosäuremischung zum Eiweißaufbau.

Dreierlei ist dabei dringend zu beobachten: 1. muß das angewandte Aminosäurenpräparat absolut rein, d. h. frei von allen Spuren des Ausgangsmaterials und sonstigen Beimengungen sein. Leider ist das nicht immer der Fall. 2. muß möglichst doppelt destilliertes Wasser zur Lösung benutzt werden. 3. muß die Applikation außerordentlich langsam erfolgen. Werden diese 3 Punkte nicht genügend berücksichtigt, so kann es zu Fieber, Schüttelfrösten, Nausea, Erbrechen und anderen stürmischen Erscheinungen kommen.

Auch Fett kann in feinster Emulsion in Mengen von 1 g pro kg Körpergewicht oft mit Erfolg zur intravenösen Injektion verwandt werden. (Näheres u. Lit. bei H. GLATZEL.)

Diese intravenöse Therapie läßt sich manchmal lange fortsetzen. So berichtete DAVIS über 207 Kranke, die ohne besondere Zwischenfälle 7301 Aminosäurenlösung intravenös vertrugen.

Freilich darf nicht verschwiegen werden, daß auch bei anscheinend einwandfreier Technik Todesfälle vorgekommen sind (HOFFS u. Mitarb., CURRERI, HIRMAN u. Co...). In den genannten Fällen handelte es sich um auch autoptisch

kann nach oben wandern, evtl. dort vom Kote aufgesogen werden. Wie große Fehlerquellen dadurch entstehen, läßt sich schwer feststellen (Lit. bei PEACH u. a. Zusammenfassung bei v. NOORDEN u. SALOMON). *SHORT u. BYWATERS behaupten*, daß praktisch weder Eiweiß noch Peptone ausgenutzt werden.

Seit C. VOIT u. S. BAUER sind zahllose rectale Resorptionsversuche bei Tieren und Menschen angestellt. Zucker verschwindet besonders rasch. Sicher wird er, wie Respirationsversuche zeigen, zum größten Teil resorbiert und verbrannt, daneben spielt aber auch bakterielle Zersetzung eine Rolle. Merkwürdig ist der relativ geringe Einfluß rectal einverleibten Zuckers beim Diabetiker (vgl. vor allem LUTHJE) auf die Zuckerausscheidung. Auch Polysaccharide, selbst Stärke, werden nach vorhergehender Hydrolysierung durch ein diastatisches Ferment, das im Rectum anwesend ist, gut aufgesogen, so daß LEUBE sogar Rohstärkeklistiere *empfahl, die sich allerdings wenig einbürgerten. Besser sind Dextrinklistiere nach* v. NOORDEN.

Fett wird in kleinen Mengen (16%) sehr gut (über 60%), in gesteigerter Dosis zunehmend schlechter ausgenutzt (DEUCHER). Infolge eines tryptischen Fermentes, das gleichfalls im Rectum vorhanden ist und entweder aus den oberen Darmabschnitten oder den Bakterien, möglicherweise auch von der Darmschleimhaut selbst abgesondert wird, kann auch Eiweiß rectal gespalten und resorbiert werden. Die Angaben über die einzelnen Eiweißarten schwanken sehr und haben heute kaum noch Interesse. Früher wurden Milch und Eiweißabbauprodukte, wie Riba, Witte-Pepton, Hapan, Erepton, Nährstoff Heyden usw. verwandt, heute sind es *vor allem Aminosäurengemische*.

Als Zusammensetzung für Nährklistiere empfahlen v. NOORDEN u. SALOMON folgendes:

Tabelle 38. *Zusammensetzung von Nährklistieren (nach v. NOORDEN u. SALOMON).*

		Gehalt		Voraussichtliche Resorption aus beiden Klistieren	
I. Klistier					
Aminotrat	50 g	N-Substanz	50 g		
Alkohol	9 g	Alkohol	9 g	Zusammen	
Wasser	300 g	Calorien	2[illegible]3		
Kochsalz	10 g			N-Substanz	40 g
				Kohlenhydrat	90 g
II. Klistier				Alkohol	18 g
Dextrin	100 g	Kohlenhydrat	100 g	Calorien	660
Alkohol	9 g	Alkohol	9 g		
Kochsalz	10 g	Calorien	473		
Wasser	300 g				
		Zusammen	746		

Es fehlen in diesem Rezepte vor allem Kalium und Calcium.

Über 800 nutzbare Calorien wird man pro Tag schwer hinauskommen, da weitere Belastung die Verweildauer zu leicht herabsetzt. Sie decken nur etwa $^1/_3$ des Calorienbedarfs. Wie es schon LEUBE empfahl, werden 2 Klistiere je *300 cm³*/Tag gegeben, als Vorbereitung 1—2 Std. vor dem ersten eine vorsichtige Spülung mit Kamillentee, evtl. unter Opiumzusatz. Zweckmäßig werden auch dem Klysma *selbst 5—10 Tropfen Opium zugesetzt, evtl. auch 1 mg Atropin.* Die Kranken müssen mindestens 2 Std. nach den Klistieren liegen, am besten einen großen Teil der Zeit in linker Seitenlage. Der Stuhldrang muß durch ruhiges tiefes Atmen möglichst lange unterdrückt werden.

Eine besonders zweckmäßige Form der rectalen Ernährung stellen die *Tropfklistiere* dar. J. WERNITZ hat sie zuerst angegeben. Als Apparat ist vor allem d[illegible]

STRAUSSsche und der TITUS DOBBsche Kugelapparat zu empfehlen doch genügt auch, wie v. NOORDEN u. SALOMON mit Recht betonen, ein gewöhnlicher Irrigator mit Nelatonkatheter, vor den in das verbindende Schlauchstück ein fein regulierbarer Hahn eingeschaltet wird. In 1 min dürfen höchstens 100 Tropfen einfließen, was einen Stundenwert von etwa 300 cm³ entspricht. Im ungünstigen Falle lassen sich so täglich 1, max. 1½ l Nährlösung zuführen.

Überblickt man die Leistungen der extrabuccalen Nahrungszufuhr, soweit sie sich auf den Magen-Darmkanal beziehen, im ganzen, so läßt sich feststellen, daß auf die Dauer nur durch die Schlundsonde und Magen-Darmfisteln eine ausreichende Ernährung möglich ist. Rectal läßt sich nur höchstens ¹/₄—¹/₃ des Bedarfs einverleiben und auch das meist nur auf kürzere Zeit, da erfahrungsgemäß doch über kurz oder lang Reizzustände entstehen, welche die Verweildauer und damit die Resorption der Nahrung herabsetzen.

Ungenügend ist auch die Nahrungsmenge, die auf subcutanem oder intravenösem Wege dem Menschen beigebracht werden kann [Zusammenf. mit reichlicher Lit. bei H. GLATZEL (1933)]. Theoretisch und im Tierexperiment ist es möglich, wie HENRIQUES u. ANDERSEN zeigten, durch *intravenöse Tropfklistiere* von Erepton-Dextrosesalzlösung Tiere am Leben zu erhalten und sogar ihren Eiweißbestand zu vermehren, aber beim Menschen kommt das in praxi nicht in Betracht, wenn es auch nach FRIEDEMANN gelingt, bei erschöpfenden Durchfällen 1—1½ Tage solche Tropfklistiere mit einer besonderen Methodik durchzuführen und dadurch akute Erschöpfungszustände zu überstehen (H. WINTERNITZ). Traubenzucker oder Invertzucker (in Form der Kalorose) und vor allem Fructose eignen sich in 2 bis maximal 5%iger Lösung zur subcutanen, bis zu 50% bei sehr langsamer Infusion auch zur intravenösen Injektion, für die am besten die Cubitalvene benutzt wird.

Früher begnügte man sich mit 5, höchstens 10%igen Tropfeinläufen von chemisch reinem Traubenzucker oder Calorose durch eine gutliegende etwas stärkere Nadel oder wenn nötig durch eingebundene Glaskanüle. Die Tropfenzahl ist ähnlich wie bei der rectalen Darreichung sehr niedrig zu wählen, etwa 1 l pro Std. Glucose und Aminosäurenlösung. So gelingt es, täglich 2 bis 3 l zu infundieren. Einige Gramm Glucose treten dabei meist in den Harn über, was aber unbedenklich ist. Heute werden meist Aminosäuren-Fruchtzuckerkochsalzlösungen infundiert. So lassen sich täglich 1600 Cal mit 80 g (1—1,5 g/kg) Aminosäuregemisch zuführen. Der Zucker dient dabei als Brennmaterial, die Aminosäuremischung zum Eiweißaufbau.

Dreierlei ist dabei dringend zu beobachten: 1. muß das angewandte Aminosäurenpräparat absolut rein, d. h. frei von allen Spuren des Ausgangsmaterials und sonstigen Beimengungen sein. Leider ist das nicht immer der Fall. 2. muß möglichst doppelt destilliertes Wasser zur Lösung benutzt werden. 3. muß die Applikation außerordentlich langsam erfolgen. Werden diese 3 Punkte nicht genau berücksichtigt, so kann es zu Fieber, Schüttelfrösten, Nausea, Erbrechen und anderen stürmischen Erscheinungen kommen.

Auch Fett kann in feinster Emulsion in Mengen von 1 g pro kg Körpergewicht oft mit Erfolg zur intravenösen Injektion verwandt werden (Näheres u. Lit. bei H. GLATZEL).

Diese intravenöse Therapie läßt sich manchmal lange fortsetzen. So berichtete DAVI über 203 Kranke, die ohne besondere Zwischenfälle 7301 Anwendung intravenös vertrugen.

Freilich darf nicht verschwiegen werden, daß auch bei anscheinend einwandfreiester Technik Todesfälle vorgekommen sind (HOFFES u. Mitarb., CULLEN, HIRSH u. Co.). In den genannten Fällen handelte es sich um auch autoptisch

kann nach oben wandern evtl dort vom Kote aufgesogen werden Wie große *Fehlerquellen dadurch entstehen* laßt sich schwer feststellen (Lit bei Peach u a Zusammenfassung bei v Noorden u Salomon) Short u Bywaters behaupten daß praktisch weder Eiweiß noch Peptone ausgenutzt werden

Seit C Voit u S Bauer sind zahllose rectale Resorptionsversuche bei Tieren und Menschen angestellt Zucker verschwindet besonders rasch Sicher wird er wie Respirationsversuche zeigen zum großten Teil resorbiert und verbrannt daneben spielt aber auch bakterielle Zersetzung eine Rolle Merkwurdig ist der relativ geringe Einfluß rectal einverleibten Zuckers beim Diabetiker (vgl vor allem Luthje) auf die Zuckerausscheidung Auch Polysaccharide selbst Starke werden nach vorhergehender Hydrolysierung durch ein diastatisches Ferment das im Rectum anwesend ist gut aufgesogen so daß Leube sogar Rohstarkeklistiere empfahl die sich allerdings wenig einburgerten Besser sind *Dextrinklistiere nach* v Noorden

Fett wird in kleinen Mengen (16%) sehr gut (uber 60%) in gesteigerter Dosis zunehmend schlechter ausgenutzt (Deucher) Infolge eines *tryptischen Fermentes* das gleichfalls im Rectum vorhanden ist und entweder aus den oberen Darmabschnitten oder den Bakterien moglicherweise auch von der Darmschleimhaut selbst abgesondert wird kann auch Eiweiß rectal *gespalten und resorbiert werden* Die Angaben uber die einzelnen Eiweißarten schwanken sehr und haben heute kaum noch Interesse Fruher wurden Milch und Eiweißabbauprodukte wie Riba *Witte Pepton Hapan Erepton Nahrstoff Heyden usw verwandt heute sind es* vor allem Aminosaurengemische

Als Zusammensetzung fur Nahrklistiere empfahlen v Noorden u Salomon *folgendes*

Tabelle 56 *Zusammensetzung von Nahrklistieren (nach* von Noorden *u* Salomon)

		Gehalt		Voraussichtliche Resorption aus beiden Klistieren	
I Klistier					
Aminotrat	50 g	N Substanz	50 g		
Alkohol	9 g	*Alkohol*	9 g	Zusammen	
Wasser	300 g	Calorien	273		
Kochsalz	10 g			N Substanz	40 g
				Kohlenhydrat	90 g
II Klistier				Alkohol	18 g
Dextrin	100 g	Kohlenhydrat	100 g	Calorien	660
Alkohol	9 g	*Alkohol*	9 g		
Kochsalz	10 g	Calorien	473		
Wasser	300 g				
		Zusammen	746		

Es fehlen in diesem Rezepte vor allem Kalium und Calcium

Über 800 nutzbare Calorien wird man pro Tag schwer hinauskommen da weitere *Belastung die Verweildauer zu leicht herabsetzt Sie decken nur etwa* $^1/_3$ des Calorienbedarfs Wie es schon Leube empfahl werden 2 Klistiere je 300 cm³/Tag gegeben als Vorbereitung 1—2 Std vor dem ersten eine vorsichtige *Spulung mit Kamillentee evtl unter Opiumzusatz Zweckmaßig* werden auch dem Klysma selbst 5—10 Tropfen Opium zugesetzt evtl auch 1 mg Atropin Die Kranken mussen mindestens 2 Std nach den Klistieren liegen am besten einen großen Teil *der Zeit in linker Seitenlage Der Stuhldrang muß* durch ruhiges tiefes Atmen moglichst lange unterdruckt werden

Eine besonders zweckmaßige Form der rectalen Ernahrung stellen die *Tropfklistiere* dar *J* Wernitz *hat sie zuerst angegeben Als Apparat* ist vor allem der

STRAUSSsche und der TITUS DOBBsche Kugelapparat zu empfehlen doc genügt auch wie v NOORDEN u SALOMON mit Recht betonen ein gewöhnlicher Irrigator mit Nelatonkatheter vor den in das verbindende Schlauchstück ein fein regulierbarer Hahn eingeschaltet wird In 1 min dürfen höchsten 100 Tropfen einfließen was einen Stundenwert von etwa 300 cm^3 entspricht Im ungünstigen Falle lassen sich so täglich 1 max 1½ l Nährlösung zuführen

Überblickt man die Leistungen der extrabuccalen Nahrungszufuhr soweit si sich auf den Magen Darmkanal beziehen im ganzen so läßt sich feststellen da auf die Dauer nur durch die Schlundsonde und Magen Darmfisteln eine au reichende Ernährung möglich ist Rectal läßt sich nur höchstens ½—⅓ des Bedar einverleiben und auch das meist nur auf kürzere Zeit da erfahrungsgemäß doc über kurz oder lang Reizzustände entstehen welche die Verweildauer und dam die Resorption der Nahrung herabsetzen

Ungenügend ist auch die Nahrungsmenge die auf subcutanem oder intr venösem Wege dem Menschen beigebracht werden kann [Zusammenf mit reich licher Lit bei H GLATZEL(1935)] Theoretisch und im Tierexperiment ist es mögli wie HENRIQUES u ANDERSEN zeigten durch *intravenöse Tropfklistiere* von Lepton Dextrosesalzlösung Tiere am Leben zu erhalten und sogar ihren Eiweißbestan zu vermehren aber beim Menschen kommt das in praxi nicht in Betracht wen es auch nach FRIEDEMANN gelingt bei erschöpfenden Durchfällen 1—1½ Ta solche Tropfklistiere mit einer besonderen Methodik durchzuführen und dadur akute Erschöpfungszustände zu überstehen (H WINTERNITZ) Traubenzucker od Invertzucker (in Form der Kalorose) und vor allem Fructose eignen sich 2 bis maximal 5%iger Lösung zur subcutanen bis zu 50% bei sehr langsam Infusion auch zur intravenösen Injektion für die am besten die Cubitalve benutzt wird

Früher begnügte man sich mit 5 höchstens 10%igen Tropfeinlaufen von chemis reinem Traubenzucker oder Calorose durch eine gutliegende etwas stärkere Nad oder wenn nötig durch eingebundene Glaskanüle Die Tropfenzahl ist ähnlich w bei der rectalen Darreichung sehr niedrig zu wählen etwa 1 l pro Std Gluco und Aminosäurenlösung So gelingt es täglich 2 bis 3 l zu infundieren Einig Gramm Glucose treten dabei meist in den Harn über was aber unbedenklich is Heute werden meist Aminosäuren Fruchtzuckerkochsalzlösungen infundier So lassen sich täglich 1600 Cal mit 80 g (1—1 5 g/kg) Aminosäuregemisch zuführe Der Zucker dient dabei als Brennmaterial die Aminosäuremischung zu Eiweißaufbau

Dreierlei ist dabei dringend zu beobachten 1 muß das angewandte Aminosäure präparat absolut rein d h frei von allen Spuren des Ausgangsmaterials ur sonstigen Beimengungen sein Leider ist das nicht immer der Fall 2 muß mö lichst doppelt destilliertes Wasser zur Lösung benutzt werden 3 muß die App kation außerordentlich langsam erfolgen Werden diese 3 Punkte nicht genüge berücksichtigt so kann es zu Fieber Schüttelfrösten Nausea Erbrechen ur anderen stürmischen Erscheinungen kommen

Auch Fett kann in feinster Emulsion in Mengen von 1 g pro 1 g Körpergewic oft mit Erfolg zur intravenösen Injektion verwandt werden (Näheres u Lit b H GLATZEL)

Diese intravenöse Therapie läßt sich manchmal lange fortsetzen So berichte DAVIS über 203 Kranke die ohne besondere Zwischenfälle 730 l Amigenlösun intravenös vertrugen

Freilich darf nicht verschwiegen werden daß auch bei anscheinend einwan freiester Technik Todesfälle vorgekommen sind (HOPPES u Mitarb CURPE HIBMA u COHN) In den genannten Fällen handelte es sich um auch autoptis

nachgewiesene schwere Leberinsuffizienzen die wahrscheinlich schon vorher bestanden hatten Auch Thrombosen und Thrombophlebitiden mit ihren Folgeerscheinungen sind nicht so selten

Während und nach Operationen bei schwersten Katarrhen des Magen Darmkanals sowie zur Kräftigung des Herzmuskels (TH BÜDINGEN) können solche Injektionen in dem einen oder anderen Einzelfalle einmal Gutes leisten für die Ernährung des gesamten Organismus spielen sie kaum eine Rolle da nur ein Teil des Bedarfs und auch der nur höchstens an einigen Tagen auf diese Weise gedeckt werden kann *Subcutane* Injektionen von physiologischer Kochsalzlösung oder 6% Dextrose bzw Fructose Lösung spielen ernährungsmäßig kaum eine Rolle sind aber aus anderen Gründen oft sehr zweckmäßig

Zu erwähnen ist daß Infusionen in kleiner Menge auch ins Knochenmark und in fast beliebig großer intraperitoneal vorgenommen werden können

K STEJSKAL *hat auch eine percutane Ernährung empfohlen* Sie knüpft an die bekannte Tatsache an daß selbst Schwermetalle wie Quecksilber und andere Medikamente von der Haut resorbiert werden Wie STEJSKAL u LATZEL zeigten *gelingt es tatsächlich durch mehrmalige Einreibungen von etwa $^1/_4$stündiger* Dauer täglich bis zu 300 g Fett in Form von Olivenöl oder wasserfreiem Schweinefett von der Haut aus zur Resorption zu bringen Bei Emulgierung mit Eiweiß scheint die Aufsaugung noch besser vonstatten zu gehen Die Fa Sanabo Chinoin in Wien brachte früher das STEJSKALsche percutane Nährmittel unter dem Namen Dinutron in den Handel Ob es auch heute noch geliefert wird entzieht sich meiner Beurteilung Das Präparat bestand zu 50 1% aus Fett zu 36 7% aus Kohlenhydraten und nur zu 4 5% aus Eiweiß mit einem Caloriengehalt von 675 pro 100 g Gewöhnlich werden 200 g täglich verwandt Stoffwechselversuche vor allem hinsichtlich der Eiweißersparnis bei Unterernährung ergaben daß die Nährstoffe tatsächlich in den intermediären Stoffwechsel eintreten Die Verwendung dieses Nahrgemisches ist natürlich recht mühsam und unästhetisch und stößt meist auf den Widerstand der Patienten Ein gewisser Nachteil liegt auch in dem geringen Eiweißgehalte Trotzdem sehe ich keine Bedenken auch von diesem *Verfahren* bei hochgradigster Unterernährung angesichts der Unzulänglichkeit anderer Ernährungswege in besonders geeigneten Fällen unter Umständen in Verbindung *mit anderen extrabuccalen Methoden Gebrauch zu machen* Über eigne Erfahrungen verfüge ich nicht und habe auch nicht den Eindruck daß diese Methode sich in weiteren Kreisen eingebürgert hat

Literatur

I Zusammenfassende Darstellungen (Z)

BÜRGER M Die künstliche Ernährung in Handb d inn Med VI/2 793 (1944) — Verdauungs und Stoffwechselkrankheiten Stuttgart Enke 1951

CARTER H S *Artificial methods of feeding* in BARKERS Endocrinolism and metabolism New York Appleton 1922 — H GLATZEL Parenterale und rectale Ernährung E geb d inn Med u Kh Neue Folge 6, 533 (1955)

HENNING N Magendarmkrankheiten Lehrb d inn Med herausgeg von H DENNIG 3 Aufl *Bd 2 28 Stuttgart Thieme* 1954 — HENNING N u W BAUMANN Die Krankheiten des Darmes in Handb d inn Med 4 Aufl Bd III 1953

KATSCH C Die Krankheiten des Magens in Handb d inn Med 4 Aufl Bd III 1953

LESTER J S Mc Nutrition and Diet in Health and Disease 4 ed 779 Philadelphia and London Saunders 1947 — VON LEUBE W *Über künstliche Ernährung in* E VON LEYDENS Handb d Ernährungsther 2 Aufl Bd I 363 1903

VON NOORDEN C u H SALOMON Handb d Ernährungslehre Bd I Allgem Diätetik 1037 Berlin Springer 1920

II Einzelarbeiten

Brunswig u Mitarb Ann Surg 11a 1091 (194) — Bürger M u Grauhan Klin Wschr 19

Curpert u Mitarb J Amer Med Assoc July (1945) — Cuthbertson and others Nutr Rev 3 Nr 3 (194.)

David Dtsch med Wschr 1914 14 — Davis H Sur Gynec Obstt 81 31 (194) — Deuscher Dtsch Arch klin Med 48 210 (1894) — Deuel H J u P M Johnston J Nutrit 507 (1947)

Einhorn M Berl klin Wschr 1910 Nr 34 — Elman and others J Amer Med Assoc 11 796 (1939) — Ewald A Z klin Med 12 407 (1887)

Henriques u Andersen Z physiol Chem 88 357 (1913) — Hopps and others J Labor a Clin Med 28 1 03 (1934)

Latzel u Stejskal Ther Gegenw 19 6 — Wien klin Wschr 19 6 Nr 4 — Lazarus Berl klin Wschr 1913 Nr 0 — von Leube W Dtsch Arch klin Med 10 1 (18?) — 13 Verh dtsch Ges inn Med 418 (189.) — Luthje H 30 Verh dtsch Ges inn Med 1.9 (1913)

Morawitz P Klin Wschr 1931 394

Pfau P Med Klin 1940 949

Pfau ch F Klin Wschr 1948 163 — Reach Über Rectalernährung Zbl d Grenz geb Med u Chir 1901 8/9

Short and Bywaters vgl Zus fas von Carter (7) und Arch exper Path u Pharmakol 1 4 6 (1913) — Stejskal K Wien med Wschr 19 Nr 40

Titus P u P Dolls J Amer Med Assoc 91 4?1 (1938)

Voit C u S Bauer Z Biol 5 536 (1869)

Wernitz Zbl Gynäk 190 Nr 6 u 13 — Winternitz 23 Verh dtsch Ges inn Med 1906 5 9

C Die Stoffwechselkrankheiten und ihre Behandlung

Den in den vorhergehenden Kapiteln beschriebenen Schadigungen und Krankheiten ist gemeinsam daß sie von außen her ausgelost werden d h durch eine quantitativ oder qualitativ unzureichende Nahrungszufuhr die einen an sich stoffwechselgesunden Organismus schadigt Es sind also exogen bedingte Storungen Demgegenuber handelt es sich bei den Stoffwechselkrankheiten im gewohnlichen Sinne um endogene Betriebsstorung n die oft weitgehend wenn auch nie vollstandig von der Ernahrung und anderen außeren Faktoren unabhangig sind Auch ihren Verlauf nach der guten oder schlechten Seite konnen sie meist wesentlich beeinflussen Das ist ein großes Gluck fur die Therapie die sonst machtlos ware wenn es sich immer um unabanderliche schicksalsmaßige Ablaufe handelte wie es bei manchen Fallen leider auch heute noch der Fall ist

Bei der ungeheuren nicht ubersehbaren Menge von Stoffwechselvorgangen die jede Sekunde in unserem Korper ablaufen ist es erstaunlich daß die Zahl der bekannten Stoffwechselkrankheiten eng begrenzt ist Sie betreffen sowohl den Gesamtstoffwechsel wie seine einzelnen Komponenten und zwar immer vorwiegend nur auf einzelnen Gebieten Am zahlreichsten sind sie auf dem besonders komplizierten Gebiete des Eiweißstoffwechsels vorhanden Oft sind es nur Steigerungen oder Herabsetzungen normaler Vorgange d h quantitative Storungen In vielen anderen Fallen wie bei Lipoidosen Diabetes und Aminosaurendiathesen ist der Ablauf der Umsetzungen gegenuber der Norm auch qualitativ verandert und beide Formen konnen sich miteinander kombinieren

I. Die Pathologie und Klinik des Gesamtstoffwechsels

Anomalien des Gesamtumsatzes liegen dann vor, wenn aus irgendeinem Grunde die Calorienproduktion und damit auch der Calorienbedarf wesentlich, d. h. um mindestens ± 15—20% von der Norm abweicht. Da die Calorienproduktion der physikalische Endeffekt einer Fülle von exo- und endotherm verlaufenden Stoffwechselvorgängen ist, so kann es sich auf diesem Gebiete nur um quantitative Veränderungen handeln. Natürlich sind jederzeit Kombinationen mit quantitativ chemischen Entgleisungen möglich. Meist handelt es sich um Steigerungen der Verbrennungen. Während abnorme Erniedrigungen immer krankhafte oder durch Krankheit bedingte Vorgänge sind, gilt das für Steigerungen nur dann, wenn sie nicht durch physiologische Reize wie Nahrungszufuhr und Muskeltätigkeit ausgelöst werden. Eine isolierte essentielle Gesamtstoffwechselerkrankung ist theoretisch denkbar, da es zentrale Regulatoren für die Gesamtverbrennungen gibt, wie Grafe mit seinen Mitarbeitern Grünthal, Strieck u. Mulholland 1929 sie im Zwischenhirn bei Hunden nachwiesen, wobei ohne Veränderung der Körpertemperatur sowohl Stoffwechselerhöhungen wie -senkungen ausgelöst werden konnten. Tatsächlich sind auch Grundumsatzveränderungen bei CO-Vergiftung, Encephalitis und nach Encephalographien gefunden worden, aber sie sind nicht beweisend für eine essentielle Störung, da die Verhältnisse hier viel zu kompliziert liegen. Beweiskräftiger sind die Befunde bei streng lokalisierten Hirnverletzungen, wie sie Dworacek u. Fink im Luftwaffengehirnlazarett unter Tönnis in Ischl und Frowein u. Harrer im Nervenversorgungskrankenhaus in Ochsenhausen (Württ.) gefunden haben. Die ersteren Autoren fanden bei Hirnverletzten, deren Verwundungen 2—9 Monate zurücklagen, sogar Steigerungen über 20% in 80% der Fälle. Bei diesen hohen Zahlen konnten Wundsekretzersetzungen und afebrile Infektionen noch eine gewisse Rolle spielen. Deshalb scheinen mir klarer und überzeugender die Befunde von Frowein u. Harrer, die 85 Hirnverletzte erst 2—5 Jahre nach ihrer Verwundung untersuchten. In 28% der Fälle wurden GU-Steigerungen zwischen +11—39% festgestellt. Vor allem wurden sie bei Fällen mit erweitertem 3. Ventrikel gefunden. Stärke und Ausmaße der Hirnverletzung schienen ohne Einfluß zu sein. Einzelne nachuntersuchte Verletzte von Dworacek u. Fink mit früherer Stoffwechselsteigerung hatten nach Jahren wieder normale Werte, was wohl auf Ausheilungsprozesse zurückzuführen ist.

Von diesen nachgewiesenen Fällen essentieller isolierter Gesamtstoffwechselanomalie abgesehen, sind Grundumsatzänderungen anscheinend immer gekoppelt entweder mit anderen Störungen des Energiehaushaltes, wie bei Fieber und Hypothermie, oder mit Begleiterscheinungen und Folgen anderer endogener Erkrankungen.

Literatur

Dworacek, E. u. F. Fink: zit. bei P. Frowein u. G. Harrer. — Frowein, P. u. G. Harrer: Klin. Wschr. 5/6, 79 (1948). — Grafe, E. u. F. Grünthal: Klin. Wschr. 1929, 1013. — Grünthal, L. N. Mulholland u. F. Strieck: Arch. exper. Path. u. Pharmakol. 14[illegible], 3[illegible] (1929).

1. Fieber, Fieberstoffwechsel und Fieberdiät

a) Wesen und Bedeutung des Fiebers

Das Fieber ist ein uraltes Problem, mit dem schon die Ärzte des Altertums, besonders Hippocrates, Asclepiades, Archigenes und Galen sich befaßten [alte Lit. bei C. Liebermeister (Z)]. Das Wort leitet sich von Febris (von fervere

= sieden) ab. Fast in sämtlichen Sprachen schließt das entsprechende Wort den Begriff Hitze ein. In diesen Namengebungen liegt die alte Auffassung vom Wesen des Fiebers begründet: calor praeter naturam. Dabei galt das Fieber mit allen seinen Begleitsymptomen als eine Einheit. Später im ausgehenden Mittelalter zerfiel dann *das* Fieber in *die* Fieber und wurde schließlich vor etwa 150 Jahren wie viele medizinische Probleme ein Gegenstand philosophischer Spekulationen. Aber alle diese Streitigkeiten und Diskussionen, die noch das 19. Jahrhundert durchziehen, haben heute nur noch ein historisches Interesse, da die in den 70er Jahren des vorigen Jahrhunderts aufgestellte Theorie von C. LIEBERMEISTER in den Hauptpunkten auf der ganzen Linie gesiegt hat und heute ganz allgemein akzeptiert worden ist. Nach ihr besteht das Wesen des Fiebers darin, daß dabei die wärmeregulierenden Apparate im Gehirn auf ein höheres Niveau eingestellt sind. Die schärfere und biologisch exaktere Formulierung von H. H. MEYER (Z) und L. KREHL (Z) 1919 lautet: „Fieber ist der Ausdruck einer gesteigerten Erregung und Erregbarkeit sowie einer höheren Tonuslage der wärmeregulierenden Zentralapparate." Der Schwerpunkt der modernen Auffassung vom Wesen des Fiebers liegt also nicht mehr in der Tatsache der Temperaturerhöhung als solcher, die nur das wichtigste äußere Merkmal ist, sondern in der Schädigung der Apparate, die normalerweise die Konstanz der Körpertemperatur regulieren. Es gibt auch „Fieber" ohne eine solche zentrale Störung, wie nachher noch zu zeigen ist; es empfiehlt sich in solchen Fällen aber nicht von Fieber, sondern von Hyperthermie zu sprechen.

Mit der genannten Theorie und Definition sind bisher alle klinischen und experimentellen Tatsachen zwanglos zu vereinigen.

Vorbedingung für das Verständnis des Fiebers ist die Kenntnis des noch nicht restlos geklärten und daher in einzelnen Punkten noch *umstrittenen Mechanismus der Wärmeregulation*. Ihre Aufgabe besteht darin, beim Menschen und allen anderen Warmblütern die Körpertemperatur weitgehend unabhängig von äußeren Einflüssen gleichmäßig auf der für den optimalen Ablauf der Lebensvorgänge günstigsten Höhe (beim Menschen 37—37,5° C rectal, bei kleineren Tieren 38—39° C) zu halten.

Diese Konstanz ist schon beim Gesunden nicht so weitgehend und unerschütterlich, wie vielfach angenommen wird.

Zunächst zeigt schon die Tagestemperaturkurve gewisse regelmäßige Schwankungen, die wahrscheinlich mit Änderungen in der Erregbarkeit und Leistungsfähigkeit der nervösen Zentralapparate zusammenhängen (GESSLER).

Aber auch über diese physiologischen Schwankungen von etwa ½° C zwischen morgens und abends hinaus kommen Durchbrechungen der Konstanz selbst beim Gesunden relativ häufig vor. Anstrengungen sportlicher Art, besonders in der Hitze, Bergtouren, vor allem bei dicken untrainierten Menschen, führen sehr oft, länger andauernde heiße Bäder sogar regelmäßig zu recht erheblichen Anstiegen der Körpertemperatur (Lit. und eigene Versuche bei WEINERT). In allen diesen Fällen handelt es sich aber nicht um ein echtes Fieber, sondern lediglich um eine Wärmestauung, da die nervösen Zentralapparate intakt sind.

Die *Wärmeregulation* kann in zweifacher Weise sich vollziehen, einmal durch Variation der Wärmeabgabe, ferner durch Variation der Wärmebildung bzw. durch Kombination beider Arten. Nach dem Prinzip der doppelten Sicherung hat die Natur beide Wege beschritten und miteinander kombiniert, um so die Reichweite dieses vielleicht wichtigsten Selbststeuerungsvorganges, der dem Ablauf der Lebensvorgänge die optimalste Temperatur gewährleistet, zu vergrößern. Es gibt sowohl eine physikalische wie eine chemische Form, wie RUBNER die Wärmeabgabe- und Wärmebildungsregulation genannt hat. Auch der Mensch verfügt

über beide Arten, wenn er auch dank seiner Kleidung für gewöhnlich mit der Variation der Wärmeabgabe auskommt. Bei stärkerer Kälte und bei Entblößen des Körpers tritt aber auch die früher manchmal bestrittene chemische Form klar in Tätigkeit (CAMPBELL u. Mitarb., GESSLER, HILL and others).

Ältere Physiologen wie z. B. TIGERSTEDT hatten die Annahme gemacht, daß diese Regulationsfähigkeit eine primäre konstitutionelle Eigentümlichkeit des Warmbluterprotoplasmas sei. Dieser Auffassung wurde der Boden entzogen, als es gelang, nervöse Zentren zu finden, von denen aus in spezifischer Weise die Wärmeregulation beeinflußt werden kann, und andererseits festgestellt wurde, daß isolierte überlebende Organe von Warmblütern sich im Verhalten gegenüber wechselnden Temperaturen ganz wie Kaltbluterorgane verhalten. Von ISENSCHMID u. KREHL ist durch schwierige, vielfach bestätigte Exstirpationsversuche im Tuber cinereum bzw. im Corpus subthalamicum an der Hirnbasis das Hauptzentrum für die chemische Wärmeregulation gefunden worden. Zerstörung oder Abtragung dieser Stelle macht die Tiere poikilotherm. Kälte an dieser Stelle durch eine feine mit Flüssigkeit durchspülbare Kanüle appliziert führt zu vermehrter Verbrennung und Temperaturerhöhung, Wärmeeinwirkung hat den entgegengesetzten Effekt (BARBOUR unter H. H. MEYER). H. H. MEYER hat daraufhin ein Heiz- und Kühlzentrum in diesem Gehirnteil funktionell zu trennen gesucht. Anatomisch ist das nicht möglich. Leider ist bisher ein analoges Zentrum für die physikalische Wärmeregulation noch nicht gefunden, wenn auch die schönen Versuche von KARPLUS u. KREIDL über zentrale Beeinflussung der Vasomotorentätigkeit und Schweißsekretion es sehr wahrscheinlich machen, daß es gleichfalls im Corpus subthalamicum liegt.

Vor etwa 25 Jahren ist durch die Referate von FOERSTER, GOLDSTEIN u. v. WEIZSÄCKER der Zentrenbegriff etwas in Mißkredit gekommen, weil einmal schärfere anatomische Lokalisierungen meist nicht genau möglich sind und andererseits Einwirkungen auch von anderen Stellen des Zentralnervensystems sich auslösen lassen. Statt von Zentren kann man ebensogut von Orten zusammengefaßter Regulationen sprechen.

Wie die nervösen Bahnen im Hirnstamm weiter verlaufen, ist noch unbekannt. Erst im mittleren Halsmark sind sie wieder gefaßt worden. Durchschneidet man das 5. und 6. Halssegment, so sind damit physikalische, chemische Wärmeregulation und Fieberfähigkeit gleichermaßen ausgeschaltet (FREUND u. STRASSMANN, FREUND u. GRAFE, ISENSCHMID u. a.). Weiter abwärts lassen sich beide Funktionen trennen, denn Durchschneidung der obersten Brustsegmente läßt zwar die chemische Regulation intakt, hebt aber die physikalische Form auf (FREUND u. GRAFE u. Mitarb.). Man muß daher annehmen, daß die entscheidenden Bahnen für die chemische Art das unterste Halsmark verlassen. Wahrscheinlich laufen sie dann auf sympathischen Bahnen weiter zu den Erfolgsorganen, d. h. den Stätten, in denen auf die zentralnervöse Einwirkung hin je nach Bedarf die Oxydationen gesteigert oder herabgesetzt werden. Es sind das in erster Linie Leber und Muskel, außerdem vielleicht auch mehr oder minder die anderen Organe, vor allem innersekretorische Drüsen, insbesondere die Hypophyse. GREER nimmt für die Zwecke der Wärmeregulation zwei Hypophysenvorderlappenstoffe an: 1. einen Faktor zur Regulation der Thyroxinsynthese, 2. einen Wuchsfaktor für die Proliferation der Schilddrüse. Der Hypothalamus soll dabei indirekt in diese Regulation eingreifen, indem er durch Steuerung der Schilddrüsenparenchymvermehrung die Voraussetzung für die Thyroxinsekretion schafft. Hypothalamusschädigung soll die Produktion des sogenannten Thyroproliferens im Hypophysenvorderlappen bremsen, dagegen nicht die Thyroxinsecretproduktion. Vorläufig sind das aber nur Hypothesen. Sicher scheint mir nur nach den Exstirpationsversuchen von

HILDEBRAND sowie von v REDWITZ und mir daß die Schilddrüse für die Wärme regulation nicht unbedingt nötig ist Welcher Mechanismus als Ersatz eintritt ist vorläufig unbekannt

Der *adäquate Reiz* der den Wärmeregulationsmechanismus in Bewegung setzt ist nach neueren Untersuchungen von THAUER nicht der Reiz der Thermorezeptoren der Haut sondern wahrscheinlich die absolute Temperatur der Haut Die Deutung unserer damaligen im übrigen vielfach bestätigten Untersuchungen z B durch PANSOM u MAGOUN sowie ICHINI sind von THAUER u Mitarb (Lit bei K THAUER) angegriffen worden Es gelang ihnen bei Kaninchen nach Überwindung des Operationsschocks die Tiere noch so lange am Leben zu erhalten bis sich wieder eine geringe aber keineswegs ausreichende Temperaturregulation einstellte THAUER zog daraus den Schluß daß die völlig dem Einfluß des Zentralnervensystems entzogene Peripherie die Fähigkeit erlangt selbständig für die Aufrechterhaltung der normalen Körpertemperatur zu sorgen Diese weitgehende Folgerung ist aber unrichtig denn die Halsmarktiere stehen sowohl durch den Vagus als auch den Sympathicus mit der Hauptkörpermasse in Verbindung Werden auch diese letzten Verbindungen durchschnitten und Ganglion stellatum und cervicale exstirpiert wie v ISSEKUTZ jun es tat so erlischt für immer jede Regulierfähigkeit THAUERS Schlußfolgerung die er auch gegen v ISSEKUTZ aufrechtzuerhalten sucht ist wie DU BOIS (Z) erwähnt auch von anderen Seiten kritisiert worden einmal wegen der Ungeeignetheit von Kaninchen die durch ihre langen Ohren Wärme regulieren können und dann wegen der Zweifel an der Vollständigkeit von THAUERS Durchschneidungen Entscheidend gegen sie sprechen aber meines Erachtens Experimente von SHERRINGTON der Hunde mit tiefer Halsmarkdurchschneidung noch bei einer Außentemperatur von 26 7° $1^1/_2$ Jahre am Leben halten konnte Erniedrigung der Außentemperatur unter 21° führte zur Unterkühlung Erhöhungen über 40 zu bedrohlicher Überhitzung CLARK konnte das für die Katze bestätigen Eine völlige Poikilothermie besteht nie Für den Menschen dürfte das gleiche gelten

Nach den Befunden von ISSEKUTZ muß meines Erachtens für das Kaninchen angenommen werden daß die entscheidenden Bahnen für die chemische Wärmeregulation und damit für die Fieberfähigkeit nicht nur in sympathischen sondern auch in parasympathischen Bahnen verlaufen Eine vollständig befriedigende Klarheit in dieser schwierigen Frage steht aber bei den zahlreichen Widersprüchen bester Untersucher noch aus

Die wichtige Rolle der *Leber* für die chemische Wärmeregulation und Fieberfähigkeit ist durch das Einsetzen einer rapiden Eiweißeinschmelzung nach hoher Halsmarkdurchschneidung (FREUND u GRAFF FREUND u LAUBENDER) und die schönen Entnervungsversuche von P PLAUT festgestellt Beim Muskel hatte man sich lange gesträubt unabhängig von den Kontraktionen noch gesetzmäßige Schwankungen der Oxydationsenergie einen sogenannten chemischen Tonus anzunehmen MANSFELD u LUCACS hatten einen solchen schon vermutet aber erst die Versuche von FREUND u JANSSEN brachten den Beweis Es gelingt nämlich durch völlige Entnervung wobei auch die in den Gefäßwänden verlaufenden sympathischen Bahnen zerstört werden müssen die Extremität eines Warmblüters dem Einfluß der chemischen Wärmeregulation isoliert zu entziehen

Die Schilddrüse mag auch im Leben am Zustandekommen dieser Form einen gewissen Anteil haben Entscheidend wie H H MEYER mit der Annahme eines Kühl und Heizhormons dieser Drüse es vermutete ist sie sicher nicht sonst könnte nicht nach Herausnahme dieses Organs der Mechanismus beinahe unverändert weiter bestehen (HILDEBRANDT GRAFF und v REDWITZ u a) (Lit in den zusammenfassenden Darstellungen)

Je nach Ausschaltung der chemischen und physikalischen Form finden sich tiefgreifende Einwirkungen auf den Gesamtstoffwechsel, die im Hinblicke auf den Fieberstoffwechsel von Interesse sind. Beseitigung der physikalischen Form belastet den chemischen Mechanismus vermehrt, so daß zur Aufrechterhaltung der Körpertemperatur eine eventuell bis zu 100% größere Oxydationsenergie nötig ist als vorher. Verlust der chemischen Form bedingt sofort eine schwere, ohne Wärmezufuhr von außen tödliche Unterkühlung. Gleichzeitig, aber unabhängig von der Körpertemperatur steigt der Eiweißumsatz gewaltig an, was wohl kaum anders als durch die Annahme des Fortfalles einer normalerweise bestehenden zentralnervösen Hemmungswirkung gedeutet werden kann (FREUND u. GRAFE).

Nachdem so unsere Kenntnisse von den Mechanismen der normalen Wärmeregulation in den letzten Jahrzehnten wesentlich erweitert und vertieft worden sind, läßt sich der Nachweis, daß auch das *Fieber im wesentlichen eine Störung der zentralnervösen Funktionen*, insbesondere der chemischen Regulationsart ist, leicht erbringen. Schon 1884 gelang es ARONSOHN u. SACHS im Corpus striatum ein Zentrum zu entdecken, dessen Verletzung Fieber hervorruft. Es liegt in nächster Nachbarschaft des Zentrums der chemischen Regulation und ist wahrscheinlich mit ihm identisch. Wird letzteres zerstört und werden seine Bahnen zur Peripherie im Halsmark durchtrennt, so ist selbst bei schwersten Infektionen die Fieberfähigkeit aufgehoben (KREHL, FREUND u. GRAFE, LESCHKE u. a.). Der gleiche lokale Effekt tritt ein, wenn die Bahnen zu den Erfolgsorganen durchtrennt werden. Ein total entnervtes Bein fiebert nicht mit (FREUND u. JANSSEN), seien die Temperaturen des übrigen Körpers auch noch so hoch. Schließlich konnte noch O'CONNOR zeigen, daß bei auftretendem Fieber der erste Temperaturanstieg im Zentrum selbst und erst nachher in der Peripherie auftritt.

Die Beweiskraft dieser Befunde ist so zwingend, daß die skizzierte LIEBERMEISTERsche *Theorie nicht nur als eine Hypothese von hohem Wahrscheinlichkeitsgrad, sondern wohl als gesicherte Tatsache angesehen werden muß.*

Wenn auch im Fieber im wesentlichen die chemische Regulation Änderungen erleidet, so ist doch gleichzeitig die *physikalische Form* in Mitleidenschaft gezogen, denn normalerweise vermag die Intaktheit dieses Vorganges viel größere, im Körper entstehende Wärmemengen neben Leitung, Strahlung und Konvektion durch maximale Vasodilatation und Schweißbildung wegzuschaffen, ehe die Körpertemperatur ansteigt. Schwer geschädigt ist die physikalische Form im Schüttelfrost mit der blassen Gänsehaut der Kranken. Daß sie aber sonst in vermehrte Tätigkeit tritt, dafür spricht schon die gerötete heiße Haut der Fiebernden, doch ist die Anspannung nicht groß genug, um die im Körper vermehrt gebildete Wärme ganz nach außen abzuführen. Schließlich entsteht noch die Frage, wie diese Schädigungen der wärmeregulierenden Apparate im Fieber zustande kommen.

Gibt es einen einheitlichen *Fieberstoff*? Die Albumosen wurden vor etwa 70 Jahren einmal von KREHL und MATTHES dafür angesehen, aber bald wurde diese Annahme von den ursprünglichen Verfechtern wieder aufgegeben. Doch steckt ein richtiger Kern in ihr, denn heute erst recht müssen wir nach den Untersuchungen von SCHITTENHELM u. WEICHARDT, FRIEDBERGER u. a. (Lit. bei FRIEDBERGER) annehmen, daß bei den fieberhaften Infekten die Alteration der nervösen Zentralorgane nicht so sehr durch Bakterieneiweiß als durch seine Spaltungsprodukte, zu denen ja auch Stoffe von Albumosennatur gehören, bedingt ist. Dabei besteht die bemerkenswerte Tatsache, daß die Empfindlichkeit der Zentren mit gehäufter Einwirkung dieser Stoffe gewaltig zunimmt. Besonders schön geht das aus den Untersuchungen von HASHIMOTO hervor, der bei der ersten Injektion von 0,2 cm³ Pferdeserum in das Corpus striatum eines Kaninchens noch keine Einwirkung auf die Temperatur fand, bei der zweiten Injektion der gleichen Menge aber schon

einen Temperatursturz; bei 0,005—0,01 cm³ bereits sehr hohes Fieber. Die Substanzen werden also zunehmend giftiger, was vielleicht mit ihrem rascheren und stärkeren Abbau im Organismus zusammenhängt. Ob es sich dabei immer um den gleichen Giftstoff handelt, wie FRIEDBERGER es für sein Anaphylatoxin, das er auch im Reagensglas herstellen konnte, annimmt, ist sehr fraglich. Tatsächlich ist die Zahl der Stoffe, mit denen man vor allem bei kleineren Tieren Fieber hervorrufen kann, Legion. Man kann ruhig behaupten, dass es kaum einen Stoff auf der Welt gibt, mit dem man unter günstigen Bedingungen beim geeigneten Organismus nicht Fieber hervorrufen kann, selbst die physiologische Kochsalzlösung gehört dazu. Noch bemerkenswerter ist aber die Tatsache, daß nicht nur arteigenes, sondern sogar körpereigenes Eiweiß Fieberquelle sein kann. Letzteres sehen wir vor allem beim aseptischen Zerfall von Blut, wie nach Blutergüssen oder bei paroxysmaler Hämoglobinurie. Vielleicht sind die wirksamen Stoffe hier die Gifte, die beim Zerfall der Blutplättchen entstehen (FREUND). Eine Klärung kann hier nur von der Chemie kommen, für die hier, wie überhaupt auf dem Gebiete der Immunobiologie, ein eben so schwieriges wie aussichtsreiches Arbeitsfeld geöffnet ist.

Auch die Frage eines *rein nervösen Fiebers* kann heute mit Sicherheit in bejahendem Sinne beantwortet werden. Nicht nur klinische Beobachtungen, wie die habituelle Hyperthermie neuropathischer Kinder (MORO, NASSAU u. a.), das Fieber bei Stammganglionsklerose (MAMMELE), das Fieber bei zarten nervös Erschöpften und Rekonvaleszenten sprechen dafür, sondern vor allem auch die Tatsache, daß es EICHELBERG u. a. bei Hysterischen gelang, auf hypnotischem Wege Temperatursteigerungen zu erzielen und zu beseitigen. Damit steht in gutem Einklang, daß CESSLER u. HANSEN durch Hypnose auch bei Gesunden die Wärmeregulation tiefgreifend verändern konnten.

So liegt hier trotz mancher Unklarheiten in Detailfragen ein fast lückenloses Beobachtungsmaterial vor, das uns gestattet, die uralte Frage nach dem Wesen des Fiebers in einer klaren, bisher widerspruchslosen und allgemein anerkannten Weise als gelöst zu betrachten.

Leider läßt sich das Gleiche von der praktisch viel wichtigeren Frage nach der *Bedeutung* des Fiebers nicht sagen. Für den Biologen und besonders für den Arzt ist das Problem nicht gelöst, wenn es kausal einigermaßen befriedigend geklärt ist. Ihn interessiert darüberhinaus vor allem der Sinn dieser Vorgänge, denn das therapeutische Handeln hängt aufs innigste mit den theoretischen Vorstellungen zusammen. Auch für die Bekämpfung des Fiebers ist die Frage, ob hier eine nützliche oder schädliche Reaktion des kranken Organismus vorliegt, von großer Bedeutung.

Bis ins 19. Jahrhundert hinein wurde ganz allgemein das Fieber als ein Heilbestreben des Organismus angesehen. HIPPOKRATES und die mittelalterlichen Ärzte stimmten darin ganz überein. Erst LIEBERMEISTER gab dieser optimistischen Auffassung einen Stoß, indem er auf die febrile Konsumtion, die fettige Degeneration, die zentralnervösen Störungen, die er alle als direkte Folgen des Fiebers ansah, hinwies. Seine Auffassung drang so durch, daß C. GERHARDT 1882 auf dem Kongreß für innere Medizin den Ausspruch tat, daß die antipyretische Behandlungsweise den wichtigsten Fortschritt in unserer gesamten inneren Therapie darstellt. Heute wissen wir, daß an allen diesen Störungen und Veränderungen weniger die Temperaturerhöhung, sondern vor allem Unterernährung und Infekt schuld sind, wie es damals schon UNVERRICHT und NAUNYN LIEBERMEISTER entgegengehalten haben. Die Frage nach der Bedeutung des Fiebers blieb wieder offen.

Andere wesentliche Abweichungen betreffen sowohl den Kohlenhydrat wie den Eiweißumsatz Der *Glykogenschwund* in der Leber der schon bei Hunger und Unterernährung rasch und fast vollständig einsetzt tritt bereits in den ersten Fieberstunden ein (MAY und SCHUT) wahrscheinlich infolge einer zentralnervösen Einwirkung vom Fieberzentrum aus (FREUND u MARCHAND) Das kommt auch in dem meist vorhandenen und oft recht erheblichen Anstiegen des *Blutzuckers* (Lit bei FREUND und MARCHAND) zum Ausdruck wobei kein strenger Parallelismus zur Höhe der Temperatur eher eine Abhängigkeit von der Schwere des Infektes besteht Im Gegensatz zur Leber werden die Muskeln eher glykogenreicher

Besonders stark sind aber die Einwirkungen von Fieber und Infekt beim *Eiweißstoffwechsel* VOGEL fand hier schon 1858 gewaltige Umsatzsteigerungen und alle Nachuntersucher *in großer Zahl haben es für Tier und Mensch immer wieder* bestätigt Die Tatsache als solche steht also unzweifelhaft fest Strittig war nur lange Zeit der Mechanismus und die Deutung dieser auffallenden Erscheinung NAUNYN entwickelte zuerst die Theorie vom sogenannten toxogenen Eiweißzerfall der primär peripher am Protoplasma sich abspielen soll Er stützte sich dabei auf Beobachtungen in denen die vermehrte N Ausscheidung schon vor dem Fieber beginnt und darüber hinaus anhält Diese Auffassung von den verschiedenen Klinikern wie F MÜLLER C v NOORDEN und L KREHL verschieden formuliert war lange Zeit die herrschende

Die feinere Analyse der sich dabei abspielenden und darauf einwirkenden Vorgänge hat aber gezeigt daß die Dinge viel komplizierter liegen als daß sie mit dem einfachen Schlagwort toxisch charakterisiert oder gar gedeutet werden konnen

Zunächst spielt der Unterernährungsfaktor eine viel größere Rolle als früher angenommen wurde Zum Teil hängt das damit zusammen daß in den älteren Arbeiten die Tatsache der oft recht erheblichen Stoffwechselsteigerungen vielfach entweder gar nicht oder nicht genügend gewürdigt wurde Wie schon früher auseinandergesetzt reagiert aber der unterernährte Organismus sofort mit einer vermehrten Eiweißeinschmelzung insbesondere ist es aber dann der Fall wenn wie im Fieber die Glykogenvorrate der Leber in kürzester Zeit aufgelöst werden Um *diesen Unterernährungseinfluß* zu beseitigen müssen Fiebernde entsprechend ihrem Bedarf ernährt werden Schon ältere Beobachter (BAUER u KÜNSTLE) zeigten daß mit zunehmender Calorienzufuhr besonders in Form von Kohlenhydraten die N Verluste kleiner wurden SHAFFER u COLEMANN sowie POLLAND (unter GRAFE) haben zuerst Untersuchungen mit ausreichender Ernährung vor *allem bei Typhuskranken angestellt Es zeigte sich daß bei mäßigem Fieber* bis zu 39 auf diese Weise sich in der Regel ein N Gleichgewicht ohne Körpergewichtsverluste erzielen ließ während zur Erzielung des gleichen Effektes bei sehr hohen *Temperaturen und sehr schweren Infekten* außerordentlich große den Bedarf weit übersteigende Nahrungszufuhren nötig waren So mussen hier noch besondere Faktoren mit im Spiele sein Das geht auch aus *den Versuchen über das N Minimum* hervor Die Ergebnisse bei Tieren waren widersprechend Versuche von McCANN CECIL BARR und DU BOIS (Lit Z) LAUTER u JENKE und KRAUS beim Menschen sprechen dafür daß in einem Teil der Fälle das N Minimum deutlich erhöht war wobei die praktisch kaum lösbare Frage offenbleiben muß ob nicht bei weiterer Erhöhung der Kohlenhydratzufuhr die Werte doch noch *weiter* hätten herabgedrückt werden können Bei akuten Gelenkerkrankungen und chronischen Infekten waren die Werte fast stets normal

Auch die Möglichkeit daß die hohen Temperaturen als solche eiweißzersetzend wirken ist in Erwägung gezogen worden Tatsächlich sind auch bei überhitzten Tieren vermehrte N Verluste gefunden beim Menschen wechseln die Angaben (vgl z B LINSER u SCHMITT GRAHAM u POULTON) so daß hier noch keine Klarheit besteht

Eine befriedigende Erklärung für solche N Einschmelzungen für welche die bisher genannten Ursachen nicht ausreichend sind bietet der von FREUND u GRAFE geführte Nachweis einer zentralen Regulation des Eiweißumsatzes Auf diese nahen Beziehungen zwischen Fieberstoffwechsel und chemischer Wärme regulation war schon früher von GRAFE hingewiesen Die Tatsache daß nach Aus schaltung dieser letzteren die Eiweißzersetzung gewaltig ansteigt (FREUND u GRAFE) ließ an analoge Schädigungen auch beim Fieber denken Der Beweis dafür daß das infektiöse Agens nicht primär an der Peripherie sondern zentral nervös angreift ließ sich durch den Nachweis erbringen daß nach Halsmark durchschneidung die sonst stets eintretende Steigerung des Eiweißstoffwechsels durch schwere schließlich tödliche Infektion n oder Peizkörper ausbleibt (GRAFE u FREUND LE SCHMID DONATH u HEILIG) Diese Theorie von der zentrogenen Entstehung des erhöhten Eiweißzerfalles im schwereren febrilen Infekt ist soviel ich sehe heute allgemein akzeptiert auch FRIEDRICH MÜLLER und seine Schule (vgl LAUTER u JENKE) die noch am längsten an NAUNYNS Lehre vom toxogenen Eiweißzerfall festgehalten haben stimmten schließlich der Bedeutung einer zen tralnervösen Genese zu Trotzdem halte ich die NAUNYNsche Vorstellung vom primär peripheren Angriff noch nicht für endgültig abgetan da der Kreis der bisher untersuchten Infekte und fiebermachenden Ursachen noch zu klein ist Nur das eine läßt sich heute mit Sicherheit sagen daß einem toxogenen Eiweiß zerfall sofern es überhaupt einen solchen gibt keine entscheidende Bedeutung zu kommt Im Zusammenhange mit dem Eiweißstoffwechsel sei noch erwähnt daß im Fieber oft sehr hohe Harnsäuremengen ausgeschieden werden klinisch kann sich das bei Gichtikern im Auftreten von Gichtanfällen äußern

Nach einer kürzlich (1935) erschienenen Arbeit von SIEDECK u HAUSSLER über Pyrogenfieber wird die 17 Ketosteroidausscheidung nicht einheitlich beein flußt Die Verhältnisse beim anorganischen Stoffwechsel liegen sehr kompliziert und zum Teil gegensätzlich [Näheres bei MAASS (Z)] Sicher ist nur die Neigung zu Wasser und Kochsalzretentionen

Die von älteren Autoren bis in neue Jahrhundert hin in auf Grund methodisch nicht richtig durchgeführter oder falsch gedeuteter Respirationsversuche geäußerte Vermutung daß der Fieberstoffwechsel außer den geschilderten quantitativen Abweichungen auch qualitative Anomalien aufweist hat sich als irrig erwiesen Es gibt auch eine Acidose im Fieber doch hat diese nichts mit der Temperatur erhöhung sondern nur mit der Unterernährung zu tun Auf mäßige Kohlen hydratgaben verschwindet sie sofort

Merkwürdigerweise haben vor allen Dingen neuere Untersuchungen gezeigt daß *Infektionen* auch unabhängig vom Auftreten des Fiebers im Stoffwechsel die gleichen Veränderungen hervorrufen können wie bei Febrilität Es gilt das sowohl für den Gesamtstoffwechsel als auch den Eiweißumsatz Schon ältere methodisch allerdings zum Teil anfechtbare Beobachtungen von KRAUS ROBIN und BINET u a (Lit bei E GRAFE) machten es wahrscheinlich daß afebrile Tuberkulosen Steigerungen der Oxydationen aufweisen können Untersuchungen von GRAFE VOGEL EYSERN u a haben das sichergestellt Es handelt sich dabei aber wie von vornherein zu erwarten war um keine Besonderheiten des tuberkulösen Infektes sondern alle bisher untersuchten Infekte wie Erkältungskrankheiten Sepsis lenta Erysipel usw können sich so verhalten wenn sie afebril verlaufen (GESSLER STRIECK u WILSON) Es gilt das auch für das afebrile Vorstadium die Inkuba tionszeit hochfieberhafter Infektionen wie es STRIECK u WILSON an meiner früheren Klinik für die Malaria nachwiesen

Entsprechend verhält sich der Eiweißstoffwechsel Schon NAUNYN hatte die bereits erwähnte Vermehrung der Harnstoffausscheidung vor Auftreten des Fiebers

in Tierversuchen gefunden Fur kindliche Infektionen (Masern und Impffieber) haben es BIRK (Z) fur die Malaria STPIECK u WILSON festgestellt bei anderen Infektionen werden sich die Dinge wahrscheinlich genau so verhalten doch sind hier die Inkubationszeiten schwer zu fassen

Das *Ausmaß der Steigerungen im afebrilen Infekt* kann sowohl fur den Gesamtstoffwechsel wie den Eiweißumsatz die Hohe der Werte wie bei mittlerem Fieber erreichen Man konnte denken daß Fieber und Infektwirkungen sich addieren mußten Das scheint aber bei fieberhaften Infektionskrankheiten in der Regel nicht der Fall zu sein vielmehr hat es den Anschein daß die Infektwirkung in den Dienst der febrilen Stoffwechselsteigerung tritt Hochstens beim Eiweißumsatz konnen Summationen vorkommen

Vermutlich haben auch die afebrilen Infektionswirkungen einen zentralnervosen Angriffspunkt Wenn auch mancherlei Argumente sich dafur ins Feld fuhren lassen so stehen doch beweiskraftige Untersuchungen noch aus

Was die Hohe der Korpertemperaturen angeht so ist das Maximum nach den mehrere Hunderte von Hochfiebernden umfassenden Untersuchungen von DU BOIS (1948) 42% nur 4 3% hatten Werte von 41 1—42%

c) Theorie und Praxis einer rationellen Ernährung Fiebernder

Die Ernahrung von Fieberkranken hat sich viele Jahrhunderte wenn nicht Jahrtausende in falschen Bahnen bewegt und es ist nicht zu ermessen welche Hekatomben von Menschen diesen Irrtumern zum Opfer gefallen sind Seit HIPPOKRATES bis in die Mitte des 19 Jahrhunderts hinein war es ein Dogma daß man Fiebernden keine nennenswerte Nahrung zufuhren durfe da sonst das Fieber anstiege Die Folgen waren ungeheure Gewichtsverluste bis 40 und mehr Prozente (vgl z B CURSCHMANN fur den Typhus) Man gab den Kranken daher meist nur Wasser hochstens Mehlsuppen (Ptisanen) Erst GRAVES in Irland TROUSSEAU in Frankreich v HOESSLIN in Deutschland und BUSS in der Schweiz dann spater v LEYDEN LENHARTZ u a (Historisches bei E v LEYDEN u G KLEMPERER) machten dieser barbarischen Hungerkur ein Ende und traten fur eine reichlichere Ernahrung ein wenn sie auch noch weit davon entfernt waren eine wirklich ausreichende Nahrungszufuhr zu verlangen oder gar durchzufuhren Heute wo wir wissen wie *abnorm groß oft der Bedarf von Fieberkranken ist* konnen wir es kaum noch verstehen wie es das Bestreben aller alteren Arztegenerationen sein konnte die Nahrungszufuhr auf ein Minimum der Norm herabzudrucken selbst da wo schließlich als naturliche Abwehr gegen den nahen Hungertod trotz hohen Fiebers elementarer Hunger sich einstellte Man sollte denken daß ein erdruckendes Beweismaterial fur die Richtigkeit von so unmenschlichen arztlichen Maßnahmen vorliegen mußte Ich habe mich vergeblich bemuht dergleichen ausfindig zu machen Von exakten Beobachtungen vor Einfuhrung der Thermometrie und des Stoffwechselversuchs konnte nicht die Rede sein Wir haben hier einen der nicht allzu haufigen Falle vor uns in denen *eine in seinen Wurzeln historisch kaum noch* ergrundbare falsche Vorstellung kritiklos durch die Jahrhunderte weitergeschleppt wurde

Sobald man leider erst relativ spat daran ging die Richtigkeit dieses Dogmas zu prufen d h den Einfluß der Nahrungsaufnahme auf den Fieberstoffwechsel zu studieren zeigte sich daß die Stoffwechselsteigerung bei solchen Kranken nach Nahrungszufuhr nicht starker sondern sogar erheblich schwacher ausfallt als in der Norm Die folgende sehr instruktive Tabelle 57 aus der uberzeugenden Arbeit von COLEMAN u DU BOIS zeigt das aufs deutlichste

Tabelle 5 *Spe. fisch-dynam sche W kung on E we ß nd Kohl nhydraten n de Norm b F b un l R kon al s n* (nach COLE AN und DU BOIS)

Vers pe so n	Z d E p men e	I h h: g d Z k n d hru g	D h g: p kg G w h N od Z k	P a off wechsels g ru g m Dur hs h
E we ßversuche				
? Gesunde		10 1 g	0 147 g	9 3
4 F ebernde	6	8 6 g	0 174 g	4 5
4 Rekonvale zenten	5	10 g	0 ?17 g	16 6
Zuckerversuche				
3 Gesunde	3	115 0 g	1 6 g	9 1
? F ebernde	4	11 0 g	g	1 0
3 I ekonval szen en	3	115 0 g	7 g	9 8

Be m E e ß t d e dy am sche W rl ung et a halb so groß e n der Norm bei den Kohlenhydraten uberhaupt kaum (1°) faßbar Wie RUBNER es schon fur die normale chem sche Warmeregulat on ze gte w rd auch m F eber l e lynam sche W rk ng der Nahrung z m großen Te l in len D enst der basal n Oxydat ons ste gerung gestellt So war auch nach der theoretischen Se te h n d e Bahn fur e ne rat onelle Ernahrung von F eberkranken fre Trotzdem erhobe s ch immer eder Bedenken In La en und Ärztekre sen st d e Annahme we t verbre tet daß im F eber die Sekret on der Verdau ngssafte darn ederl ge und daß e ne ol ne Appet t dem Korper e verle bte Nahrung n cht richt g ausgenutzt urde R cht g ist daran nur daß m F eber d e Magen und Pankreassaft ekret on oft sehr n edr ge oder fehlende Werte aufweist MENZER lehnte noch 1913 e ne re chl che Ernahrung m t der e genart gen Begrund ng ab daß der Korper se ne Le kocyten m Kampfe gegen d e Bakte en brauche und daß er das n cht le ten konne enn man il m eine starke Verdau ng zumute e ne re n theoret che Vorstellung fur deren R ht g ke t jeder Be e s fehlt D e Ent che dung n d ser Frage ve uberhaupt fast uberall auf dem Geb ete der Ernahr ngslel re kon te nur d e prakt sche Erfah rung bringen d l d e Feststellung ob e ne ausre cl ende Ernal rung n ogl ch und vertra lich st und e unter dem E nfluss ve s l e lener D atreg me s ch d e Mortal tat und d e Rekonvale zenz be schweren Infekt onsl rankl e ten verhalt SHAFFER u COLEMAN haben z erst in d eser R chtung systemat scl e Untersuchun ge auf bre ter B s s angestellt

S e gaben hren Typhuskranken e ne Kost m t 4— 000 Calor en (— 60—80 C lo r en pro Kilogramm) u l sel r l ohem Kohlenhydrat und Fettgehalt (1000 l zw 00 g) und sahen daß derart g große Nahrungszufuhren n cht nur be gesch ckter Aus ahl und sorg amer Pflege von den Kranken aufgenommen sondern a ch n t dem Erfolge verarbe tet wurden daß d s Korperge cht und der E e ßbestand me st ahrend der ganzen Krankhe t konstant bl eben oder s ch nur minimal verm nderten Zu den gle chen Resultaten kam unabhang g von den amer kan scl en Autoren POLLAND unter GRAFE an der He delberger Klinik

D ese prakt s hen Erfolge ze gen daß alle theoretischen Er agungen und Be denken gege e e derart ge Ernahrungswe se l nfall g s n l V el eicht ger aber ist d e Frage was d ese D atet k n Endeffekt fur den Ablauf der Krankhe t le stet

Folgende kle ne Tab 58 von COLEMAN der lan t funf Jahre lange Beobach tungen am Bellevue Hosp tal und den angeschlossenen Krankenanstalten n New York zusammenfaßt g bt daruber Auskunft

im Tierversuchen gefunden Fur kindliche Infektionen (Masern und Impffieber) haben es BIRK (Z) fur die Malaria STRIECK u WILSON festgestellt bei anderen Infektionen werden sich die Dinge wahrscheinlich genau so verhalten doch sind hier die Inkubationszeiten schwer zu fassen

Das Ausmaß der Steigerungen im afebrilen Infekt kann sowohl fur den Gesamtstoffwechsel wie den Eiweißumsatz die Hohe der Werte wie bei mittlerem Fieber erreichen Man konnte denken daß Fieber und Infektwirkungen sich addieren mußten Das scheint aber bei fieberhaften Infektionskrankheiten in der Regel nicht der Fall zu sein vielmehr hat es den Anschein daß die Infektwirkung in den Dienst der febrilen Stoffwechselsteigerung tritt Hochstens beim Eiweißumsatz konnen Summationen vorkommen

Vermutlich haben auch die afebrilen Infektionswirkungen einen zentral nervosen Angriffspunkt Wenn auch mancherlei Argumente sich dafur ins Feld fuhren lassen so stehen doch beweiskraftige Untersuchungen noch aus

Was die Hohe der Korpertemperaturen angeht so ist das Maximum nach den mehrere Hunderte von Hochfiebernden umfassenden Untersuchungen von DU BOIS (1948) 42% nur 4 3% hatten Werte von 41 1—42%

c) Theorie und Praxis einer rationellen Ernährung Fiebernder

Die Ernahrung von Fieberkranken hat sich viele Jahrhunderte wenn nicht Jahrtausende in falschen Bahnen bewegt und es ist nicht zu ermessen welche Hekatomben von Menschen diesen Irrtumern zum Opfer gefallen sind Seit HIPPOKRATES bis in die Mitte des 19 Jahrhunderts hinein war es ein Dogma daß man Fiebernden keine nennenswerte Nahrung zufuhren durfe da sonst das Fieber anstiege Die Folgen waren ungeheure Gewichtsverluste bis 40 und mehr Prozente (vgl z B CURSCHMANN fur den Typhus) Man gab den Kranken daher meist nur Wasser hochstens Mehlsuppen (Ptisanen) Erst GRAVES in Irland TROUSSEAU in Frankreich v HOESSLIN in Deutschland und BUSS in der Schweiz dann spater v LEYDEN LENHARTZ u a (Historisches bei E v LEYDEN u G KLEMPERER) machten dieser barbarischen Hungerkur ein Ende und traten fur eine reichlichere Ernahrung ein wenn sie auch noch weit davon entfernt waren eine wirklich ausreichende Nahrungszufuhr zu verlangen oder gar durchzufuhren Heute wo wir wissen wie abnorm groß oft der Bedarf von Fieberkranken ist konnen wir es kaum noch verstehen wie es das Bestreben aller alteren Arztegenerationen sein konnte die Nahrungszufuhr auf ein Minimum der Norm herabzudrucken selbst da wo schließlich als naturliche Abwehr gegen den nahen Hungertod trotz hohen Fiebers elementarer Hunger sich einstellte Man sollte denken daß ein erdruckendes Beweismaterial fur die Richtigkeit von so unmenschlichen arztlichen Maßnahmen vorliegen mußte Ich habe mich vergeblich bemuht dergleichen ausfindig zu machen Von exakten Beobachtungen vor Einfuhrung der Thermometrie und des Stoffwechselversuchs konnte nicht die Rede sein Wir haben hier einen der nicht allzu haufigen Falle vor uns in denen eine in seinen Wurzeln historisch kaum noch ergrundbare falsche Vorstellung kritiklos durch die Jahrhunderte weitergeschleppt wurde

Sobald man leider erst relativ spat daran ging die Richtigkeit dieses Dogmas zu prufen d h den Einfluß der Nahrungsaufnahme auf den Fieberstoffwechsel zu studieren zeigte sich daß die Stoffwechselsteigerung bei solchen Kranken nach Nahrungszufuhr nicht starker sondern sogar erheblich schwacher ausfallt als in der Norm Die folgende sehr instruktive Tabelle 57 aus der uberzeugenden Arbeit von COLEMAN u DU BOIS zeigt das aufs deutlichste

Tabelle 7. *Spezifisch-dynamische Wirkung von Eiweiß und Kohlenhydraten in der Norm bei Fieber und Rekonvaleszenten* (nach COLEMAN und DU BOIS).

Versuchspersonen	Zahl der Experimente	Durchschnittliche Darreichung: Eiweiß oder Zucker in der Nahrung	Durchschnittliche Darreichung: pro kg Gewicht Eiweiß oder Zucker	Prozentuale Stoffwechselsteigerung im Durchschnitt
Eiweißversuche				
2 Gesunde	2	10,1 g	0,14 g	9,3
4 Fiebernde	6	8,6 g	0,174 g	4,5
4 Rekonvaleszenten	5	10,2 g	0,217 g	16,6
Zuckerversuche				
3 Gesunde	3	115,0 g	1,6 g	9,1
2 Fiebernde	4	115,0 g	[illegible]2 g	1,0
3 Rekonvaleszenten	3	115,0 g	[illegible]7 g	9,8

Beim Eiweiß ist die dynamische Wirkung etwa halb so groß wie in der Norm, bei den *Kohlenhydraten überhaupt kaum (1%) faßbar*. Wie RUBNER es schon für die normale chemische Wärmeregulation zeigte, wird auch im Fieber die dynamische Wirkung der Nahrung zum großen Teil in den Dienst der basalen Oxydationssteigerung gestellt. So war auch nach der theoretischen Seite hin die Bahn für eine rationelle Ernährung von Fieberkranken frei. Trotzdem erhoben sich immer wieder Bedenken. In Laien- und Ärztekreisen ist die Annahme weit verbreitet, daß im Fieber die Sekretion der Verdauungssäfte darniederläge und daß eine ohne Appetit dem Körper einverleibte Nahrung nicht richtig ausgenutzt würde. Richtig ist daran nur, *daß im Fieber die* Magen- und Pankreassaftsekretion oft sehr niedrige oder fehlende Werte aufweist. MENZER lehnte noch 1913 eine reichliche Ernährung mit der eigenartigen Begründung ab, daß der Körper seine Leukocyten im Kampfe gegen die Bakterien brauche und daß er das nicht leisten könne, wenn man ihm eine starke Verdauung zumute, eine rein theoretische Vorstellung, für deren Richtigkeit jeder Beweis fehlt. Die Entscheidung in dieser Frage wie überhaupt fast überall auf dem Gebiete der Ernährungslehre konnte nur die praktische Erfahrung bringen, d. h. die Feststellung, ob eine ausreichende Ernährung möglich und verträglich ist und wie unter dem Einflusse verschiedener Diätregime sich die Mortalität und die Rekonvaleszenz bei schweren Infektionskrankheiten verhält. SHAFFER u. COLEMAN haben zuerst in dieser Richtung systematische Untersuchungen auf breiter Basis angestellt.

Sie gaben ihren Typhuskranken eine Kost mit 4—5000 Calorien (= 60—80 Calorien pro Kilogramm) und sehr hohem Kohlenhydrat- und Fettgehalt (1000 bzw. 250 g) und sahen, daß derartig große Nahrungszufuhren nicht nur bei geschickter Auswahl und sorgsamer Pflege von den Kranken aufgenommen, sondern auch mit dem Erfolge verarbeitet wurden, daß das Körpergewicht und der Eiweißbestand meist während der ganzen Krankheit konstant blieben oder sich nur minimal verminderten. Zu den gleichen Resultaten kam unabhängig von den amerikanischen Autoren POLLAND *unter* GRAFF *an der Heidelberger Klinik*.

Diese praktischen Erfolge zeigen, daß alle theoretischen Erwägungen und Bedenken gegen eine derartige Ernährungsweise hinfällig sind. Viel wichtiger aber ist die Frage, was diese Diätetik im Endeffekt für den Ablauf der Krankheit leistet.

Folgende kleine Tab. 8 von COLEMAN, der damit fünf Jahre lange Beobachtungen am Bellevue Hospital und den angeschlossenen *Krankenanstalten in* New York zusammenfaßt, gibt darüber Auskunft.

m I … suchen gefunden Fur kindliche Infektionen (Masern und Impffieber) hal er es BIRK (Z) fur die Malaria STRIECK u WILSON festgestellt bei anderen Inf kt nen werden sich die Dinge wahrscheinlich genau so verhalten doch sind hier I Inkubationszeiten schwer zu fassen

D s A smaß der Steigerungen im afebrilen Infekt kann sowohl fur den Gesamt t ff … hsel wie den Eiweißumsatz die Hohe der Werte wie bei mittlerem Fieber u … len Man konnte denken daß Fieber und Infektwirkungen sich addieren … ßten Das scheint aber bei fieberhaften Infektionskrankheiten in der Regel … ht der Fall zu sein vielmehr hat es den Anschein daß die Infektwirkung in den Dienst der febrilen Stoffwechselsteigerung tritt Hochstens beim Eiweißumsatz konnen Summationen vorkommen

Vermutlich haben auch die afebrilen Infektionswirkungen einen zentral ner vosen Angriffspunkt Wenn auch mancherlei Argumente sich dafur ins Feld fuhren lassen so stehen doch beweiskraftige Untersuchungen noch aus

Was die Hohe der Korpertemperaturen angeht so ist das Maximum nach den mehrere Hunderte von Hochfiebernden umfassenden Untersuchungen von DU BOIS (1948) 42° … nur 4 3% hatten Werte von 41 1—42%

c) Theorie und Praxis einer rationellen Ernahrung Fiebernder

Die Ernahrung von Fieberkranken hat sich viele Jahrhunderte wenn nicht Jahrtausende in falschen Bahnen bewegt und es ist nicht zu ermessen welche Hekatomben von Menschen diesen Irrtumern zum Opfer gefallen sind Seit HIPPOKRATES bis in die Mitte des 19 Jahrhunderts hinein war es ein Dogma daß man Fiebernden keine nennenswerte Nahrung zufuhren durfe da sonst das Fieber anstiege Die Folgen waren ungeheure Gewichtsverluste bis 40 und mehr Prozente (vgl z B CURSCHMANN fur den Typhus) Man gab den Kranken daher meist nur Wasser hochstens Mehlsuppen (Ptisanen) Erst GRAVES in Irland TROUSSEAU in Frankreich v HOESSLIN in Deutschland und BUSS in der Schweiz dann spater v LEYDEN LENHARTZ u a (Historisches bei E v LEYDEN u G KLEMPERER) machten dieser barbarischen Hungerkur ein Ende und traten fur eine reichlichere Ernahrung ein wenn sie auch noch weit davon entfernt waren eine wirklich ausreichende Nahrungszufuhr zu verlangen oder gar durchzufuhren Heute wo wir wissen wie abnorm groß oft der Bedarf von Fieberkranken ist konnen wir es kaum noch verstehen wie es das Bestreben aller alteren Arztegenerationen sein konnte die Nahrungszufuhr auf ein Minimum der Norm herabzudrucken selbst da wo schließlich als naturliche Abwehr gegen den nahen Hungertod trotz hohen Fiebers elementarer Hunger sich einstellte Man sollte denken daß ein erdruckendes Beweismaterial fur die Richtigkeit von so unmenschlichen arztlichen Maßnahmen vorliegen mußte Ich habe mich vergeblich bemuht dergleichen ausfindig zu machen Von exakten Beobachtungen vor Einfuhrung der Thermometrie und des Stoffwechselversuchs konnte nicht die Rede sein Wir haben hier einen der nicht allzu haufigen Falle vor uns in denen eine in seinen Wurzeln historisch kaum noch ergrundbare falsche Vorstellung kritiklos durch die Jahrhunderte weitergeschleppt wurde

Sobald man leider erst relativ spat daran ging die Richtigkeit dieses Dogmas zu prufen d h den Einfluß der Nahrungsaufnahme auf den Fieberstoffwechsel zu studieren zeigte sich daß die Stoffwechselsteigerung bei solchen Kranken nach Nahrungszufuhr nicht starker sondern sogar erheblich schwacher ausfallt als in der Norm Die folgende sehr instruktive Tabelle 57 aus der uberzeugenden Arbeit von COLEMAN u DU BOIS zeigt das aufs deutlichste

T belle 57 *Spezifisch-dynamische Wirkung von Eiweiß und Kohlenhydraten in der Norm bei Fieb r und Rekonvales n (nach* COLEMAN *und* DU BOIS)

Versuchspersonen	Zahl der Tage pro Patient	Durchschnittliche Dosis Eiweiß oder Kohlenhydrat der Nahrung	Durchschnittl. Dosis pro kg Gewicht Eiweiß oder Zucker	Prozent Stoffwechselsteigerung im Durchschnitt
Eiweißversuche				
2 Gesunde	2	10 1 g	0 147 g	9 3
4 Fiebernde	6	8 6 g	0 174 g	4 5
4 Rekonvaleszenten	5	10 g	0 17 g	16 6
Zuckerversuche				
3 Gesunde	3	11 0 g	1 6 g	9 1
Fiebernde	4	115 0 g	g	1 0
3 Rekonvaleszenten	3	115 0 g	7 g	9 8

Beim Eiweiß ist die dynamische Wirkung etwa halb so groß wie in der Norm bei den Kohlenhydraten überhaupt kaum (1) faßbar Wie RUBNER es schon für die normale chemische Wärmeregulation zeigte wird auch im Fieber die dynamische Wirkung der Nahrung zum großen Teil in den Dienst der basalen Oxydationssteigerung gestellt So war auch nach der theoretischen Seite hin die Bahn für eine rationelle Ernährung von Fieberkranken frei Trotzdem erhoben sich immer wieder Bedenken In Laien und Ärztekreisen ist die Annahme weit verbreitet daß im Fieber die Sekretion der Verdauungssäfte darniederlage und daß eine ohne Appetit dem Körper einverleibte Nahrung nicht richtig ausgenutzt würde Richtig ist daran nur daß im Fieber die Magen und Pankreassaftsekretion oft sehr niedrige oder fehlende Werte aufweist MENZER lehnte noch 1913 eine reichliche Ernährung mit der eigenartigen Begründung ab daß der Körper seine Leukocyten im Kampfe gegen die Bakterien brauche und daß er das nicht leisten könne wenn man ihm eine starke Verdauung zumute eine rein theoretische Vorstellung für deren Richtigkeit jeder Beweis fehlt Die Entscheidung in dieser Frage wie überhaupt fast überall auf dem Gebiete der Ernährungslehre konnte nur die praktische Erfahrung bringen d h die Feststellung ob eine ausreichende Ernährung möglich und verträglich ist und wie unter dem Einfluss e verschiedener Diätregime sich die Mortalität und die Rekonvaleszenz bei schweren Infektion krankheiten verhält SHAFFER u COLEMAN haben zuerst in dieser Richtung systematische Untersuchungen auf breiter Basis angestellt

Sie gaben ihren Typhuskranken eine Kost mit 4—5000 Calorien (= 60—80 Calorien pro Kilogramm) und sehr hohem Kohlenhydrat und Fettgehalt (1000 bzw 250 g) und sahen daß derartig große Nahrungszufuhren nicht nur bei geschickter Auswahl und sorgsamer Pflege von den Kranken aufgenommen ondern auch mit dem Erfolge verarbeitet wurden daß das Körpergewicht und der Eiweißbestand mei t während der ganzen Krankheit konstant blieben oder sich nur minimal verminderten Zu den gleichen Resultaten kam unabhängig von den amerikanischen Autoren POLLAND unter GRAFE an der Heidelberger Klinik

Diese prakti chen Erfolge zeigen daß alle theoretischen Erwägungen und Bedenken gegen eine derartige Ernährungsweise hinfällig sind Viel wichtiger aber ist die Frage was diese Diätetik im Endeffekt für den Ablauf der Krankheit leistet

Folgende kleine Tab 58 von COLEMAN der damit fünf Jahre lange Beobachtungen am Bellevue Hospital und den angeschlossenen Krankenanstalten in New York zusammenfaßt gibt darüber Auskunft

1

Aus dem gleichen Material durchschnittlich sehr schwerer Fälle wurde wahllos gleich zu Anfang ein gewisser Teil für die ausreichende Ernährung abgezweigt. Die Mortalität sank dabei von 16% bei den unterernährten Kranken auf 9,3% bei den ausreichend ernährten. In einer weiteren Parallelreihe mit je 222 Kranken waren die Resultate noch viel günstiger: Mortalität 12% bei Unterernährung, 4,5% bei annähernd ausreichender Nahrungszufuhr. Skeptiker konnten finden, daß für eine derartige Frage selbst ein Material von über 1400 Fällen noch zu klein sei und daß die Verteilung auf die beiden Gruppen in der ersten Arbeit etwas ungleichmäßig

Tabelle 58. *Einfluß der Ernährung auf die Mortalität von Typhuskranken (nach* COLEMAN)

Jahr	Anzahl der behandelten Typhuskranken im ganzen	Todesfälle im ganzen	Ausreichend ernährte Kranke	Todesfälle bei ausreichender Ernährung
1907	—	—	9	0
1908	315	55	28	1
1909	258	37	39	3
1910	302	45	35	7
1911	229	32	27	1
	Sa. 1104	169	129	12 = 9,3%
	— 129	12		Mortalität bei ausreichender Ernährung
Unterernährt	975	157 = 16% Mortalität		

ausgefallen sei. Wenn solchen Einwänden auch nicht jede Berechtigung abgestritten werden kann, so ist doch zumal in Anbetracht der durchschnittlich sehr schweren Fälle der Unterschied vor allem in der 2. Reihe über jeden Zweifel erhaben. Dazu kommt eine Tatsache, die die amerikanischen Autoren schon erwähnen, die sich uns auch immer wieder aufdrängte, nämlich daß, wie auch McLESTER betont, die Krankheit bei annähernd ausreichend ernährten Kranken in ihren Symptomen leichter verläuft und daß die Rekonvaleszenz sich sehr viel rascher vollzieht. Sie können eher aufstehen, die Klinik verlassen und wieder ihre Arbeit aufnehmen. Zahlenmäßig läßt sich das natürlich schwer ausdrücken.

So kann es keinem Zweifel unterliegen, daß wir nicht nur berechtigt, sondern sogar *verpflichtet sind, eine möglichst ausreichende Ernährung bei Fieberkranken anzustreben.* In praxi gestaltet sich eine derartige rationelle Fieberdiät allerdings oft schwierig, zumal zu Hause. Bei unzugänglichen Kranken und mangelnder Pflege läßt sie sich oft überhaupt nicht durchführen, aber auch sonst stellt sie an Kranke, Pflegepersonal und Küchenkunst hohe Anforderungen.

Die Aufgabe besteht darin, eine möglichst leicht beizubringende hochcalorische Nahrung einzuführen. Das gilt nicht nur für das Fieber, sondern im Prinzip für alle Arten von Krankheiten, in denen infolge darniederliegenden Appetits eine Unterernährung eingetreten ist oder einzutreten droht. Die Fieberdiät ist hier nur ein besonders wichtiges und schwieriges Paradigma. Zunächst ist es klar, daß man Schwerkranke ohne jeden Appetit nicht mit Kauen belästigen darf; die Kost muß also flüssig oder breiig sein. Das große Flüssigkeitsbedürfnis und das Verlangen nach möglichst kalten Speisen solcher Kranker kommt dem entgegen. Unter den Nahrungsmitteln stehen die Kohlenhydrate vor allem der Zucker an erster Stelle. Er läßt sich meist in großen Mengen, vor allen Dingen in Rahmeis oder eisgekühlten Citronenlimonaden oder in Gestalt des wenig süßenden Milchzuckers leicht beibringen. Zucker belastet nach den Untersuchungen von BEST und THOMSON (unter COHNHEIM) den Verdauungsapparat am wenigsten und ist der beste Sparer für das wertvollste Körpermaterial, das Protoplasmaeiweiß. In zweiter Linie steht als Hauptcalorienspender das Fett, vor allem in Form von Butter und Rahm, obwohl

gerade die Rolle des Fettes im Fieberstoffwechsel noch nicht genügend geklärt ist Amerikanische Beobachtungen (LUSK COLEMAN und DU BOIS) sprechen dafür daß es leichter angesetzt wird Auch die Eiweißmenge muß möglichst reichlich bemessen werden und zwar aus 2 Hauptgründen Erstens ist wie S 318 näher ausgeführt im Fieber der Eiweißstoffwechsel besonders stark gesteigert Zweitens wissen wir aus neueren Untersuchungen von CANNON u Mitarb daß die Bildung von Immunkörpern ganz wesentlich von einer ausreichenden Eiweißmenge in der Nahrung abhängt Träger dieser Substanzen ist das γ Globulin das vorwiegend in den weißen Blutkörperchen enthalten ist (MCMASTER EHRICH HARRIS WHITE u Mitarb Lit bei A WHITE) Schon 48stündiges Hungern führt bei der Maus zu 60%igem Untergang des lymphoiden Gewebes und zum mindesten auch der gleichen Menge an spezifischem Immunglobulin

Daher sollte die Fiebernahrung mindestens 80—100 g möglichst an animalischem Eiweiß enthalten In Betracht kommen dafür meist nur Milch Eier und Rahm eventuell Aminosäurenpräparate da gegen Fleisch Fisch und Käse die mit Ausnahme des Quarks auch gekaut werden müssen meist ein starker Widerwille besteht

Die folgende Tab 59 soll ein Beispiel für eine rationelle Fieberkost bei einem Kranken von 70 kg 40 Fieber und 3500 Calorienbedarf bei strenger Bettruhe geben Weitere gute Beispiele finden sich bei MCLESTER u a

Tabelle 59 *Beispiel einer ausreichenden flüssigbreiigen Fieberdiät*

Art und Menge der Nahrungsmittel	Caloriengehalt	Eiweiß g
1 0 g Rohrzucker in Eis Citronenlimonade und mit Ei und Kognak	600	—
0 g Milchzucker in Milch Rahm oder Eis	?00	—
1500 g Milch allein oder mit starkem Tee Kaffee oder Kakao	1000	?1
30 g Kakao oder Schokolade in Milchkakao oder Eis	150	6
300 g Rahm allein oder in Milch oder Eis	60	10 ?
100 g Kartoffelbrei mit etwas Fleischextrakt oder Bratensauce hauptsächlich als Vehikel für Butter	100	1 8
100 g Spinat mit etwas Bouillon hauptsächlich als Vehikel für Butter	?0	1 8
100 g Butter in Milch Brei Eis und Gemüse Kartoffelbrei	?80	19 8
6 Eigelb in Eis Milch Kartoffelbrei Gemüse und mit Kognak	437	
30 g Kognak (oder Südwein) mit Ei und Zucker gerührt	110	—
?0 g Gelatine zu Eis oder Puddings	80	10
10 g Aminotrat	40	10
Summe Bruttocalorien	3877	110 9

Diese Nahrung wird in vielen kleinen Mengen etwa 2stündlich verteilt über den ganzen Tag eventuell sogar in der Nacht gereicht Sie ist darauf berechnet daß der Fiebernde keinen großen Widerwillen gegen Süßigkeiten hat Ist letzteres aber der Fall so wird man kaum über 50 g Zucker (in Eis) hinauskommen der Milchzucker läßt sich dann aber manchmal bis 100 g steigern vorausgesetzt daß keine Neigung zu Durchfällen besteht Im übrigen muß man dann versuchen das Defizit durch Steigerung der Buttermenge z B in Brei und Gemüse zu decken Mehr als irgendwo anders in diätetischen Fragen muß hier auf die individuellen Neigungen des Einzelnen Rücksicht genommen werden Wenn nicht gerade Kontraindikationen von seiten des Darmes vorliegen braucht man selbst vor der Erfüllung abnormer Wünsche wie nach saurem Hering oder Blutwurst nicht zurückzuschrecken Die Hauptsache ist daß die Kranken in einer ihnen einiger maßen erfreulichen Form reichlich Calorien und Eiweiß bekommen Die Kunst von Kuchentechnik und Krankenpflege feiert hier ihre höchsten Triumphe und es ist oft erstaunlich wie durch Anpassung Aufmerksamkeit und sanfte Energie

die großten Schwierigkeiten uberwunden werden konnen Besonders den Diat
kuchen fallt hier eine große Aufgabe zu und ohne Anleihe bei BRILLAT SAVARIN
geht es manchmal nicht ab

Am leichtesten gelingt noch die Durchfuhrung eines derartigen Ernahrungs
regimes bei besonders schwerkranken benommenen Fiebernden wie z B Typho
sen und Septischen da sie in ihrem großen Bedurfnis nach Flussigkeit und Kuhle
apathisch mechanisch herunterschlucken was man ihnen gibt So hielt sich ein
Kranker mit Sepsis und taglichen Schuttelfrosten von mir mit $1^1/_2$ l eisgekuhltem
Rahm nicht nur auf dem Gewicht sondern nahm noch in einer Woche 2 kg zu

Die großten Schwierigkeiten bieten nach meiner Erfahrung Pneumoniker Hier
muß man auch oft wegen einer drohenden Herzschwache mit der Zufuhr zu großer
Flussigkeitsmengen vorsichtig sein Auch bei anderen Infektionskrankheiten
konnen von seiten des Kreislaufs manchmal Kontraindikationen sich einstellen

In manchen Fallen empfiehlt es sich durch Bader oder von medikamentoser
Seite her die diatetischen Bestrebungen zu unterstutzen Es ist hier nicht der
Ort auf die antipyretische Behandlung einzugehen es sei diesbezuglich auf ein
alteres zusammenfassendes Referat von *mir* verwiesen das in seinen Grundprin
zipien noch heute zutrifft wenn auch neuere Mittel hinzugekommen sind Auch
die moderne Chemotherapie der Infektionskrankheiten mit Sulfonamiden und
Antibioticis kann hier nicht besprochen werden Obwohl wie schon fruher aus
gefuhrt die Zweckmaßigkeit der Antipyrese noch sehr umstritten ist hat sich
doch in der Praxis bei den meisten Arzten eine mittlere Linie des Vorgehens in der
Weise herausgebildet daß man im allgemeinen nur bei sehr hohen Temperaturen
oder sehr starker Beeintrachtigung des Allgemeinbefindens (schweres Krankheits
gefuhl hochgradige Appetitlosigkeit Kopfschmerzen Depression usw) zur physi
kalischen oder chemischen Antipyrese greift Ob man in solchen Fallen Bader oder
Medikamente oder beides zusammen anwendet hangt von der Lage des Einzel
falles und der Einstellung des Arztes ab Die Badertherapie wird heute kaum noch
verwandt dagegen Prießnitzsche Umschlage und Kneippsche vorsichtige Kalt
wasserprozeduren noch haufig Sicher ist daß man auf solche Weise sehr oft das All
gemeinbefinden und die Geneigheit fur Nahrungsaufnahme heben kann Daruber
hinaus tritt aber auch was fur die Ernahrung besonders wichtig ist meist eine
Senkung des Stoffwechsels d h des Nahrungsbedarfs fur eine Reihe von Stunden
ein Fur die Bader ist die Frage mit guten Methoden noch nicht untersucht sicher
scheint nur daß die N Ausscheidung herabgedruckt werden kann Fur das Pyra
midon zeigte GESSLER die Abnahme der Oxydationen und zwar interessanter
weise nicht nur fur die febrilen sondern auch die afebrilen Stoffwechselerhohungen
durch mehrfache Gaben von 0 05—0 1 g Pyramidon eventuell in Abwechslung mit
0 25 g Lactophenin gelingt es bei sorgsamer fortlaufender Kontrolle der Tempera
tur vor den Gaben sehr oft zumal bei remittierendem Fieber eine sonst hochfebrile
Erkrankung praktisch fieberfrei zu gestalten und das Gesamtbefinden und die
Nahrungsaufnahme außerordentlich zu bessern Eine vollig normal gestaltete
Temperaturkurve ist dafur aber durchaus nicht Voraussetzung Die dazu notigen
antipyretischen Dosen waren auch manchmal so groß daß dann von dieser Seite
neue Schwierigkeiten fur die Nahrungsaufnahme entstehen Der ideale Erfolg einer
fehlenden Gewichtsabnahme selbst bei langer dauernden febrilen Infektionskrank
heiten ist auf die geschilderte Weise naturlich durchaus nicht immer zu erreichen
obwohl wir uber viele solcher Erfolge vor allem bei Typhuskranken verfugen Es
ist aber das Ziel nach dem wir streben mussen Fast immer aber ist es bei zweck
maßig angeordneter und durchgefuhrter Diat und guter Pflege moglich die Ge
wichtsabnahmen nicht fettsuchtiger Kranker in maßigen Grenzen von wenigen

Pfunden zu halten. Auch das bedeutet schon einen großen Gewinn für die Kranken und eine erhebliche Abkürzung ihrer Rekonvaleszenz.

Anhangsweise sei noch kurz auf die sogenannte *Hypothermie*, d. h. abnorm tiefe Temperaturen eingegangen [Ausführlicheres (Z) bei F. GRAFF, H. FREUND und I. THAUER].

Der Unterschied in der Genese zwischen Hyper- und Hypo-Thermie besteht nach FREUND darin, daß die Hyperthermie fast ausschließlich durch ein Versagen der wärmeregulierenden Zentralapparate zustandekommt, während die Störungen, die den Hypothermien zugrundeliegen, vorwiegend in den Erfolgsorganen zu suchen sind. Von Hypothermien wird im allgemeinen erst gesprochen, wenn die Körpertemperatur unter 36° rectal absinkt. Ich selbst habe Werte von 32° bei Bettruhe und normaler Zimmertemparatur beobachtet bei einem Tuberkulösen, der bald hinterher nach wieder neuem Fieber starb, doch sind in der Literatur auch Zahlen von 22—25° [zit. bei P. THAUER (Z)] und einmal bei einem Säugling (KLEIN) sogar von 18° ohne tödlichen Ausgang angeführt. Die niedrigste beobachtete Zahl von 16° ohne tödlichen Ausgang beschrieb kürzlich LAUFMANN. Hypothermien können aus den verschiedensten Gründen erfolgen (umfangreiche Zusammenstellung bei PAYNER-MÜLLER). Dem Mechanismus nach kann das auf dreierlei Weise geschehen:

1. Durch zu starke Belastung der chemischen Wärmeregulation infolge zu starkem Wärmeentzug oder Senkung des Stoffwechsels bei intakten Regulations- und Erfolgsorganen.

2. Durch Funktionsstörungen der Erfolgsorgane bei intakter zentraler Regulation.

3. Bei Schädigung der Regulatoren und ungenügender Anspannung der Peripherie.

Nur im 3. Falle, der beim Menschen relativ selten ist, liegt ein gewisses Analogon zum echten Fieber mit umgekehrtem Vorzeichen vor.

Die besonders niedrigen Körpertemperaturen sind meist durch Unterkühlungen bedingt. Sie wurden in den durch den Nürnberger Ärzteprozeß 1947 bekannt gewordenen KZ-Versuchen in Dachau bei Badetemperaturen von 5° und weniger auch beim Menschen experimentell erzielt.

Beispiele für das Versagen der Peripherie bei intakten wärmeregulatorischen Apparaten infolge zu starker Beanspruchung bilden die Hypothermien, die FREUND u. GRAFF bei rasierten Kaninchen sahen, deren äußerste Anspannung der chemischen Wärmeregulation um 200% ihres Normalwertes nicht genügte, um die enormen Wärmeverluste der nicht mehr behaarten Körperoberfläche auch nur annähernd auszugleichen.

Zu den Hypothermien durch Störungen in den Erfolgsorganen gehören auch die Temperatursenkungen nach Ausschaltung der Muskulatur durch Curare, neuerdings durch Megaphen (künstlicher Winterschlaf), sowie bei starken Senkungen des Gesamtstoffwechsels im Hunger.

Häufig werden Hypothermien besonders bei schweren Infektionskrankheiten durch Kreislaufkollaps ausgelöst. Der Mechanismus ist hier noch nicht ganz klar. Es besteht sowohl die Möglichkeit, daß dieser primär durch Versagen der zentralen wärmeregulierenden Apparate wie primär von den Vasomotoren hervorgerufen wird. Im letzteren Falle leiden natürlich sekundär auch die Regulatoren unter Durchblutungsstörungen. Wahrscheinlich kommen beide Fälle vor oder kombinieren sich.

Sicher zentral bedingt sind die Hypothermien ohne abnorm niedrige Außentemperaturen und ohne Kreislaufkollaps in der vorher angeführten eigenen Beobachtung und vor allem bei organischen Erkrankungen des Hypothalamus

und seiner Nachbarschaft sowie bei Eingriffen an diesen Stellen (Lit und eigene Beobachtungen bei O FORSTER) In diesen letzteren Fallen konnen die Untertemperaturen wochen und monatelang mit nur geringen Schwankungen bestehen Da hier von *einer Einstellung auf ein erniedrigtes Niveau* gesprochen werden muß so ist hier die Analogie zum Fieber mit umgekehrtem Vorzeichen eine vollstandige

Ahnlich liegen die Dinge bei den Antipyretica Narcotica und Krampfgiften (FREUND) wenn auch ein gewisser direkter Einfluß auf die Peripherie *nicht mit* voller Sicherheit auszuschließen ist

Auch fiebererzeugende Mittel wie die Albumosen (KREHL u MATTHES) und Adrenalin (P HIRSCH) machen bei Überdosierung Temperaturkollapse die mindestens zum großen Teil zentralnervos bedingt sind

Der *Stoffwechsel* bei der Hypothermie ist bisher eingehend nur bei Tieren untersucht worden [Lit bei E GRAFE (Z)] PFLUGER und seine Schuler bei Curarevergiftung und Halsmarkdurchschneidung R HIRSCH bei der Adrenalinhypoglykamie FRANK u VOIT sowie KROGH bei Curarisierung ROOF bei der Enthirnungsstarre LONING beim anaphyllaktischen Schock FREUND u GRAFE bei Ausschaltung der chemischen Warmeregulation FISCHLER u GRAFE sowie GRAFE u DENECKE bei Leberausschaltung ASZODI u HARI bei Winterschlafern sowie HILDEBRANDT bei thyreoectomierten Ratten nahmen solche Untersuchungen vor Alle Autoren fanden ubereinstimmend ein erhebliches Absinken der Verbrennungen

Auch hier besteht wie im Fieber soweit die meist sehr komplizierten Versuchsverhaltnisse ein Urteil gestatten im allgemeinen ein Parallelismus zwischen Hypothermie und Absinken der Oxydationen im Sinne der VAN T HOFFschen R G T Regel allerdings mit einem etwas niedrigeren Temperaturquotienten Q_{10} von 2 0 gegenuber 2 4 im Fieber

Über das Verhalten des *Eiweißstoffwechsels* bei der Hypothermie ist noch so *wenig bekannt daß eine Besprechung an dieser Stelle nicht in Betracht kommt* Untersuchungen beim Menschen gibt es m W uberhaupt nicht

Es liegt aber die Annahme nahe daß der Proteinumsatz ahnlich wie die Gesamtverbrennungen herabgesetzt ist

Zum Schluß noch ein kurzes Wort uber die *artifizielle Hypothermie* beim Menschen die heute vor allen Dingen bei Chirurgen seelisch schwer veranderten Menschen und starken Schmerzzustanden eine große Rolle spielt Der franzosische Chirurg LABORIT war es der vor etwa 6 Jahren *Phenothiazin* zur *artifiziellen* Hypothermie und dann zur potenzierten Narkose zuerst bei Tieren und dann beim Menschen verwandte Das gebrauchlichste Mittel dieser Reihe ist das Megaphen Bayer *eine* N (3 Dimethyl amino)propyl chlor Verbindung des Phenothiazin das in Mengen von 0 025 g/dosi verwandt wird

Diese artifizielle Hypothermie ist in der Lage die in der Praxis vor allem als Operationsvorbereitung gewunschte Anaesthesie und Erniedrigung der Verbrennungsvorgange zu ermoglichen Es handelt sich dabei nicht etwa um ein Analogon zu dem mit tiefem Absinken der Temperatur einhergehenden Winterschlaf gewisser Tierarten da in diesem Zustande die Erregbarkeit des Nervensystems noch genugend *erhalten ist*

Auf die Gefahren allgemeiner Auskuhlung kann hier nicht weiter eingegangen werden (vgl dazu SCHODEL auf dem 5 neurovegetativen Symposion in Wien 1954)

Literatur

I Zusammenfassende Darstellungen

BARBOUR *H G* The Heat Regulationmechan of the body Physiologic Rev 1 295 (1921) — BIRK Untersuchungen über den Stoffwechsel des Kindes im Fieber Berlin Karger 1926 —DU BOIS E F Basal metabolism in health and disease 2 ed 368 Philadelphia

Lea & Febiger 1947 — Fever and the Regulation of Body Temperatur Amer Lecture Series Springfield (Ill) Thomas 1948

FREUND H Pathol u Pharmakol der Warmeregul Handb d norm u pathol Phys 17 86 (1926)

GRAFE E Anomalien infolge Storungen in der Funktion der Zentralorgane in Pathol Physiologie d Gesamtstoff u Kraftwechsels in der Ernahrung des Menschen Munchen Bergmann 1923 — Ergeb d Physiol von ASHER u SPIRO 21 II (1923) — Die nervose Regulation des Stoffwechsels In OPPENHEIMER C Handb d Biochem 2 Aufl Bd IX 1 1927 Erg Werk III 687 (1936) — Der Stoffwechsel bei den Storungen d r Warmeregulation im Fieber Handb d. norm u path Physiol 5 83 (1928)

ISENSCHMID P Physiol d Wärmeregul Handb d norm u path Physiol 1 3 (1926)

KREHL L Die Storungen der Warmeregulation und das Fieber in KREHL MARCHAND sches Handb d allgem Pathol IV 1 1924

LIEBERMEISTER C Handb d Pathol u Therap d Fiebers Leipzig Vogel 1875

MAASS TH A Stoffwechsel bei Hyperthermie Fieber in OPPENHEIMER Handb d Biochem Erganz Werk 248 (1936) — MEYER H H u L KREHL Fieberreferate 30 Verh dtsch Ges inn Med 1913

RANSON S W and H W MAGOUN The Hypothalamus Erg Physiol 41 56 (1939) —

RICHTER P T Fieber in OPPENHEIMER Handb d Biochem 2 Aufl 8 596 1927

THAUER R D r Mechanismus der Warmeregulation Erg Physiol 41 607 (1939)

II Einzelarbeiten

ARONSOHN E u G SACHS Dtsch med Wschr 1884 832 — Pflugers Arch 37 232 (1885)

BARBOUR H G Arch exper Path u Pharmakol 70 1 (1912) — BAUER J u KUNSTLE Dtsch Arch klin Med 24 53 (1879) — BEST Dtsch Arch klin Med 104 94 (1911) — BOGENDÖRFER L Arch exper Path u Pharmakol 1 4 65 (1927) — DU BOIS E F J Amer Med Assoc 35 (1951) — Amer J M d Sci 217 361 (1949)

CAMPBELL HAPGOOD ASH and HILL J of Physiol 53 2 9 (19 1) — CLARK G Temperaturr gulation in spinal cats zit bei S W RANSON and H W MAGOUN (Z) 162 — CANNON P P u Mitarb J of Immun 44 107 (1942) 47 133 (1943) — CANNON P R J Amer Diet 0 74 (1944) — COLEMAN W and E F DU BOIS Arch Int Med 1915 887 — COLEMAN W J Amer Med Assoc 53 1145 (1909) 63 3 9 (1927) — CONNOR O J of Physiol 52 267 (1919) — CURSCHMANN H Der Unterleibstyphus in NOTHNAGELS Handb d inn Med Bd I 190

DONATH u HEILIG Arch exper Path u Pharmakol 113 201 (19 6)

EICHELBERG H Dtsch Z Nervenheilk 68/69 332 (19 0)

FORSTER O Jb Psychiatr 52 1 (1935) — Verh 46 Tag Dtsch Ges inn Med 1934 117

FREUND H Dtsch Arch klin Med 106 556 (191) — FREUND H u F MARCHAND Arch exper Path u Pharmakol 73 276 (1913) — FREUND H u STRASSMANN Arch exper Path u Pharmakol 168 12 (1912) — FREUND H u E GRAFE Dtsch Arch klin Med 1 1 36 (1916) — Pflug rs Arch 168 1 (1917) — Arch exper Path u Pharmakol 0 135 (1920) 93 285 (1922) — FREUND H u LAUBENDER Arch exper Path u Pharmakol 99 131 (19 3) — FREUND H u S JANSSEN Pflugers Arch 00 96 (1923) — FREUND H Dtsch med Wschr 19 6 1 97 — FRIEDBERGER Handb d spez Pathol u Ther von KRAUS BRUG CH II 1 Teil (1918)

GERHARD C Verh dtsch Ges inn Med 188 107 — GESSLER H Arch exper Path u Pharmakol 98 257 (192) — Dtsch Arch klin Med 144 188 (1914) — Pflugers Arch 20 376 (19 5) — GESSLER H u K HANSEN Dt ch Arch klin Med 156 352 (1927) — GOLDSTEIN K Verh 43 Kongr inn Med 1931 9 — GRAFE E Dtsch Arch klin Med 101 209 (1910) — Munch med Wschr 1913 11 — Über den heutigen Stand der physik u chem Antipyrese Ther Monatsh 1 u 2 (1916) — Munch med Wschr 19 0 1081 1324 8 — GRAFE E u E GRUNTHAL Klin Wschr 19 9 1013 — GRAHAM and POULTON Quart J 6 82 (191) — GREER M G Proc Soc Exper Biol a Med 4 603 (1951) — J Clin Endocrin 1? 1?59 (1952) — GRUNTHAL E Z Neur 1 0 157 (19 9) — Fortschr Neur 1 (1930) — GRUNTHAL E N MULHOLLAND u F STRIECK Arch exper Path u Pharmakol 14 35 (1929)

HASHIMOTO Arch exper Path u Pharmakol 78 370 (191)

ICHINI T in TOHOKU J Exper Med 13 100 u 2 4 (1929) — ISENSCHMID R u L KREHL Arch exper Path u Pharmakol 0 109 (1912) — VON ISSEKUTZ jr B Pflugers Arch 238 787 (1937)

KARPLUS u KREIDL Pflugers Arch 129 138 (1909) 135 401 (1910) — KLEIN M Klin 1036 1476 — KRAUS F Z klin Med 18 160 (1891) — Dtsch Arch klin Med 150 13 (19 6) — KREHL L u M MATTHES Arch exper Path. u Pharmakol 35 222 (1895) 36 437 (1895)

LABORIT L M bei W SCHÖDEL (1954) — LAUFMANN H L Profound accidental Hypothermia Amer J Med Assoc 147 Nr 24 S 1201 (1951) — LAUTER S u JENKE Dtsch Arch klin Med 146 339 (1925) — LESCHKE E Z exper Path u Ther 14 151 (1913) 19 58 (1918) — LESTER J S Mc Nutrition and Diat 2 ed S 656 Philadelphia and London Saunders 1931 — VON LEYDEN E Dtsch Arch klin Med 7 536 (1870) — VON LEYDEN E u G KLEMPERER in J VON LEYDENS Handb d Ernahrungsther u Diät 2 Aufl 2 392 (1904) — LIEBERMEISTER C Dtsch Arch klin Med 8 153 (1871) — LINSER u SCHMIDT Dtsch Arch klin Med 79 514 (1904) — LUSK G The elements of the Science of nutrition 4 ed Philadelphia and London Saunders 1928

MAMMELE H Mschr Kinderheilk 18 5 (1920) — MANSFELD u LUCAS Pflugers Arch 161 467 (1915) — MAY K Z Biol 30 1 (1894) — MENZER Verh d sch Ges inn Med 1913 117 — MORO L Mschr Kinderheilk 14 214 (1917) — MÜLLER P Munch med Wschr 1917 Nr 32/33 — NASSAU E Zbl Kinderheilk 15 385 (1924) — NAUNYN B Berl klin Wschr 1866 — Arch exper Path u Pharmakol 18 49 (1884)

PLAUT P Z Biol 76 183 (1922)

RAAB W Z exper Med 49 179 (1926) — ROLLAND A Dtsch Arch klin Med 107 440 (1912) — RUBNER M Gesetze des Energieverbrauchs bei der Ernährung Wien Deuticke 1902

SCHODEL W Referat auf dem 5 neuro vegetativen Symposion Wien (1954) — SHAFFER, P A u W COLEMAN Arch Int Med 4 538 (1909) — SHERRINGTON C S J of Physiol 58 405 (1924) — SIEDECK H u H HÄUSSLER Dtsch med Wschr 1951 1128 — STRIECK F u H I WILSON Dtsch Arch klin Med 157 173 (1927) — SCHUT BRAUERS Beitr Klin Tbc 35 75 (1916) — THAUER R Pflugers Arch 236 10 (1935) 239 483 (1937) — 5 neuro vegetatives Sympos in Wien 30 8—1 9 1954 — THOMSON Z physiol Chem 84 435 (1913) — TIGERSTEDT C Die Wärmeökonomie des Körpers in NAGELS Handb d Physiol 1 567 (1909)

UNVERICHT Verh dtsch Ges inn Med 1887 107

VOGEL A Klinische Untersuchungen uber den Typhus Erlangen 1860

VOGEL EYSERN Brauers Beitr Klin Tbc 57 65 (1923)

VON WASSERMANN A u F KEYSSER Wesen der Infection in KOLLE WASSERMANNS Handb 2 Aufl 2 611 (1913) — WEINERT H Über Temperatursteigerungen bei gesunden Menschen Inaugur Diss Heidelberg 1912 — Munch med Wschr 1913 1543 — VON WEIZSACKER V Verh 43 Congr inn Med 1931 13 — WERTHEIMER E Pflugers Arch 213 262 (1926) — WHITE A Proteinmetabolism in G G DUNCANS Diseases of metabolism 2 ed S 95 Philadelphia and London Saunders 1947

2 Pathologie und Klinik anderweitiger Anomalien des Gesamtstoffwechsels

Die nicht febrilen Veranderungen des Gesamtstoff und Kraftstoffwechsel haben nicht nur theoretisches sondern vor allem auch ein sehr erhebliches praktisches Interesse *Insbesondere gilt das fur die meist* vorhandenen Steigerungen Ihre Kenntnis ist fur den Arzt besonders wichtig zur Feststellung des tatsachlichen Nahrungsbedarfes derartiger Kranker

Unsere Kenntnisse von den Anomalien des Gesamtstoffwechsels stammen erst *aus den letzten etwa 70 Jahren* Sie waren erst moglich als die fruher nur mit großen Respirationsapparaten und Respirationscalorimetern arbeitende Physiologie einfache Apparate und Methoden fur kurzfristige Untersuchungen auch bei Kranken schuf Ich erwahne die Apparate von ZUNTZ GEPPERT die heute kaum *noch gebraucht werden von* TISSOT mit denen hauptsachlich in Amerika gearbeitet wird von BENEDICT KROGH der am einfachsten ist aber nur den Sauerstoffverbrauch bestimmen kann von KNIPPING u a (Naheres S 13—15) Alle diese Apparate gestatten nur kurzfristige Versuche und behindern durch Nasenklemme *und Mundstuck die Atmung* Aus den gefundenen Werten wird auf die S 16 angegebene Weise die Calorienproduktion pro 24 Std berechnet So einfach die Methoden sind so erfordern sie doch um exakte Werte zu liefern ein Hochstmaß von Sorgfalt und Zuverlassigkeit sowohl der Untersuchenden wie der Untersuchten *Leider haben sie* in den zahllosen Arbeiten nicht immer in ausreichendem Maße

bestanden so daß es oft schwer ist die Spreu vom Weizen zu trennen Kontrollversuche sind oft unerlaßlich und vielfach scheitern die Untersuchungen an dem Verhalten der Kranken Fur langfristige Versuche in Kasten die den ganzen Menschen bei unbehinderter Atmung aufnehmen und in erfahrener Hand die besten und zuverlassigsten Resultate liefern stehen heute kaum noch Apparate in Deutschland meist nach dem JAQUETschen Prinzip gebaut zur Verfugung Die meisten sind durch Kriegseinwirkung ganz zerstort was leider auch fur den von mir konstruierten Apparat in der Wurzburger medizinischen Klinik gilt

Die Zahl klinischer Arbeiten auf diesem Gebiete geht heute so hoch in die Hunderte hinauf daß sie kaum fur einen einzelnen Forscher noch ubersehbar sind Hinsichtlich der wichtigsten Arbeiten bis 1921 sei auf GRAFES Monographie (Z) bis 1928 auf GRAFES *Zusammenfassung* und bis 1936 (Z) vor allem hinsichtlich der gewaltigen amerikanischen Literatur auf DU BOIS (Z) ausgezeichnetes Buch uber den Grundumsatz verwiesen

Ich kann an dieser Stelle nur die vor allem fur den Arzt und sein diagnostisches und therapeutisches Handeln wichtigsten Resultate bringen

Um klare und einfache Verhaltnisse zu schaffen sollen nur die Krankheitszustande zur Besprechung kommen bei denen die Abweichungen der Calorienproduktion mindestens ± 20% von der Norm betragen und hier die Regel sind Tatsachlich gibt es keine Krankheit bei der nicht irgendein Autor einmal pathologische Werte festgestellt hat Das aber muß fur unsere Zwecke unberucksichtigt bleiben zumal doch meist irgendwelche Versuchsfehler vorliegen

Es ware sehr erfreulich wenn es moglich ware die Stoffwechselabweichungen nach tiefer liegenden genetischen Ursachen zu gruppieren aber leider gelingt das bisher noch nicht da nur bei den wenigsten Krankheiten die Gründe fur das pathologische Verhalten sicher festgestellt werden konnten

So bleibt nichts anderes ubrig als die Verhaltnisse bei den einzelnen Krankheitsgruppen kurz zu besprechen ohne daß es in meiner Absicht liegt die sonstigen Symptome der einzelnen Krankheiten abzuhandeln

a) Erkrankungen der Inkretdrusen

Am starksten betroffen und daher am wichtigsten ist die Gruppe der inkretorischen Erkrankungen insbesondere die Schilddruse die auch am besten erforscht ist (vgl daruber die letzten großen zusammenfassenden Darstellungen zuletzt von A JORES H W BANSI und G FANCONI 1955)

α) Schilddrusenerkrankungen

Schon 1893 vermutete FRIEDRICH MULLER daß bei der ausgebildeten BASEDOWschen Krankheit eine *Stoffwechselsteigerung* vorliegen musse Den Beweis fur die Richtigkeit erbrachte aber erst 2 Jahre spater MAGNUS LEVY der damals Assistent von C VON NOORDEN war und von diesem wie wenig bekannt ist zu diesen klassisch gewordenen Untersuchungen bei Schilddrusenerkrankungen mit dem ZUNTZ GEPPERTschen Apparate veranlaßt wurde Die Ergebnisse einer z T sehr erheblichen Steigerung bei Hyperthyreoidismus und einer deutlichen Senkung bei Myxodem und Kretinismus waren eindeutig und sind immer wieder in vielen Tausenden von Fallen zahlloser Autoren bestatigt worden MAGNUS LEVY fand damals beim M Basedow schon Steigerungen bis zu 75% BOOTHBY u SANDIFORT (Z) u a auch ich selbst haben mehrfache Werte uber 100% festgestellt Es bestehen im allgemeinen sehr nahe Beziehungen zwischen Schwere des Krankheitsbildes und Ausmaß der Umsatzerhohung Vor allem liegt ein weitgehender Parallelismus zu Pulsfrequenz und Blutdruck vor so daß amerikanische und englische

Autoren (READ sowie GALE u. GALE) versucht haben auf Grund dieser beiden Größen mit empirischen Formeln die Grundumsatzgröße zu berechnen. Am einfachsten ist die Formel der englischen Autoren:

GU = Pulsfrequenz + Pulsdruck (Amplitude = Maximaldruck — Minimaldruck) — 111.

Wenn Kranke mit Hypertension und Herzleiden ausgeschlossen werden, stimmen die Berechnungen mit solchen Formeln in einem hohen Prozentsatz bis + 7% mit den direkten Bestimmungen, die stets vorzuziehen sind, überein.

Sehr bald erhob sich die Frage nach der Brauchbarkeit der Grundumsatzbestimmungen für die Diagnose des M. Basedow.

Schon MAGNUS LEVY stellte fest, daß der gewöhnliche Colloidkropf oder die einfachen Adenome der Schilddrüse keine Stoffwechselsteigerungen aufweisen, was diagnostisch in Zweifelsfällen schon sehr wichtig ist. Es besteht heute noch keine Einigkeit darüber, ob man berechtigt ist, Hyperthyreoidismus (Basedowoid oder formes frustes) und M. Basedow (*Graves Disease*) prinzipiell zu unterscheiden, wie die meisten amerikanischen Autoren [BOOTHBY, PLUMMER, MEANS, DU BOIS (Z) u. a.] es vorschlagen. Meines Erachtens sind die Unterschiede, wie Schwirren usw. so wenig wesentlich und inkonstant und die Übergänge so zahlreich, daß eine scharfe Trennung nicht möglich ist; auch pathologisch-anatomisch gelingt das nicht. M. Basedow ist die stärkste Steigerung des Hyperthyreoidismus zur klassischen von BASEDOW und GRAVES beschriebenen Krankheit.

Daß der vollausgebildete, nicht therapeutisch beeinflußte Basedow immer mit einer Stoffwechselsteigerung einhergeht, darüber besteht Einigkeit. Umstritten sind nur die leichteren Fälle von Hyperthyreoidismus. Sieht man das viele Tausende von Fällen umfassende Material vor allem amerikanischer Autoren durch, so findet man nur wenige Prozente, in denen Stoffwechselsteigerungen über +15% fehlen. Legt man nach VON FIFF u. JEDSINKI (1955) den minimalen Grundumsatz nach 0,2 Luminal am Vorabend zugrunde, so sind fast ausnahmslos Steigerungen vorhanden (vgl. dazu MARTINI).

Im allgemeinen darf man heute sagen, daß sicher erhöhte Werte bei klinisch verdächtigen Schilddrüsenerkrankungen ohne sonstige Komplikationen mit Sicherheit für einen Hyperthyreoidismus sprechen; es gibt sogar Fälle, in denen die Stoffwechselsteigerung das einzige sichere Symptom des Hyperthyreoidismus ist. In jedem klinisch verdächtigen Falle spricht das Fehlen mit mindestens 90% Wahrscheinlichkeit gegen eine Überfunktion der Schilddrüse. Sollte man trotzdem an der klinischen Diagnose festhalten und eine meist in solchen Fällen vorliegende vasomotorische Neurose bei einfacher Struma ablehnen, so ist in jedem Falle eingehend die Frage zu erörtern, warum die Stoffwechselerhöhung ausblieb. In der Zeit allgemeiner Unterernährung, in der die Grundumsatzwerte selbst bei Gesunden meist um —10 bis 15% tiefer lagen als in normalen Zeiten, spielte dieser Faktor auch beim Hyperthyreotiker eine erhebliche Rolle. Wie schon im Kapitel Unterernährung erwähnt, ist die Zahl dieser Kranken und das Ausmaß der Umsatzsteigerung damals erheblich zurückgegangen. In anderen Fällen sind oft vorausgegangene Behandlungen mit Jod, Methylthiouracil, Röntgenbestrahlung und Operation die Ursache nicht mehr vorhandener Umsatzsteigerungen.

Unter den fast 1000 Hyperthyreoidismusfällen, die ich im Frieden und im Kriege in zahlreichen Kliniken und Lazaretten gesehen habe, sind es höchstens 50, bei denen eine sichere Überfunktion der Schilddrüsen eine Stoffwechselerhöhung ohne erklärbaren Grund vermissen ließ (weitere Auseinandersetzungen bei MOLLER und MEANS). Eine Verfeinerung der Schilddrüsendiagnostik ist neuerdings durch die Anwendung des radioaktiven Jods möglich.

Aber nicht nur zu diagnostischen sondern auch zu prognostischen Zwecken sind die Grundumsatzbestimmungen bei Überfunktionszustanden der Schilddruse sehr wertvoll

Je hoher die Umsatzsteigerung um so schwerer ist meist die Krankheit In den relativ wenigen von mir beobachteten Fallen in denen die interne Behandlung versagte der Chirurg bei der Schwere des Allgemeinzustandes eine Radikal operation ablehnte und nach relativ kurzer Zeit der Tod erfolgte waren die Oxydationen ganz besonders stark erhoht

Es besteht kein Zweifel daß in etwa ²/₃ der Falle von Hyperthyreoidismus schon die interne Behandlung zum Ziele fuhrt Vielleicht ist der Prozentsatz heute wo uns dank der Entdeckung von ASTWOOD das Thio Urazil und seine Derivate zur Verfugung stehen noch großer

Gerade diese neue Therapie die nach allgemeiner Ansicht (Lit Zusammenstellung bei MEANS) einen außerordentlichen Fortschritt bedeutet ist z Z das wirksamste rein interne Mittel In leichten Fallen mit einer Umsatzerhohung bis etwa 30% bringt es in der Regel sehr befriedigende Erfolge auch in etwas schweren sollte man es versuchen Die mittelschweren die meist mit einer GU Steigerung von 30—50% einhergehen eignen sich am besten fur die Rontgentherapie die auch auf diesem Gebiete sehr Wertvolles leistet Fur die Operation kommen m E heute nur noch die schweren Formen in Betracht in denen die rein interne und rontgeno logische Therapie versagt hat Sie sind meist durch Stoffwechselsteigerungen uber 50% gekennzeichnet doch ist das Kriterium naturlich nicht der allein maßgebende Faktor fur die Indikation Entscheidend bleibt immer der Gesamtzustand des Kranken

Auch fur die Beurteilung des Erfolges therapeutischer Maßnahmen gibt die Verfolgung des Stoffwechsels einen sehr guten objektiven Maßstab Normalisierung geht gewohnlich wenn auch nicht immer mit Ausheilung oder weitgehendem Verschwinden der Beschwerden und anderen objektiven Symptomen mit haufiger Ausnahme des Exophthalamus einher

Aber nicht nur der Grundumsatz ist beim Hyperthyreoidismus und M Basedow verandert sondern es finden sich auch andere Stoffwechselanomalien Die *spezifisch dynamische Wirkung* weicht soweit man aus den wenigen Untersuchungen Schlusse ziehen kann anscheinend nicht von der Norm ab dagegen ist der Nutzeffekt einer genau dosierten Arbeit wesentlich verschlechtert [BOOTHBY u SANDIFORD (Z) THADDEUS] Der Calorienaufwand betragt etwa das Doppelte der Norm

Selbstverstandlich ist auch der *Eiweißumsat* erhoht aber die Verhaltnisse liegen hier noch nicht genugend klar Bei leichten Fallen von Hyperthyreoidismus laßt sich bei ausreichender Ernahrung mit 10 g N leicht ein N Gleichgewicht mit großeren sogar ein N Ansatz erzielen Je schwerer aber die Krankheit und je hoher die Grundumsatzerhohung um so schwieriger wird es meist aus dem Grunde weil die Kranken nicht die notigen Nahrungsmengen bewaltigen konnen Man hat daher in besonders schweren Fallen von M Basedow ahnlich wie beim Fieber von einem toxischen Eiweißzerfall gesprochen Bisher liegt zu einer solchen Annahme kein zwingender Grund vor Leider laßt sich die entscheidende Prufung der Abnutzungsquote bei diesen Kranken nicht durchfuhren denn die dazu notige Überernahrung mit Kohlenhydraten und Fetten stoßt bei den Schwer kranken auf unuberwindliche Schwierigkeiten so daß der Tiefpunkt der N Aus scheidung bisher nie erreicht wurde In einem weniger schweren Falle von Hyper thyreoidismus sahen LAUTER u JENKE sogar mit 1 47 g N pro die Werte die etwas unter den Normzahlen lagen

Auch der *Kohlenhydratstoffwechsel* ist alteriert Die Blutzuckerwerte sind oft erhoht der Staubeffekt fallt positiv aus und auch ohne Zuckerbelastungen konnen

Glykosurien auftreten Je schwerer die Krankheitsform um so haufiger kommt das vor Auch Kombinationen mit echtem Diabetes sind nicht selten

Von sonstigen Stoffwechselveranderungen sei noch die von SHAFFER zuerst beschriebene Vermehrung des Kreatins Verminderung des Kreatinins erwahnt Befunde die an die Muskeldystrophie erinnern und auf schwere Eingriffe in den Muskelstoffwechsel hindeuten Mit der Besserung des klinischen Bildes verschwinden diese Abweichungen von der Norm

Wie kommen nun alle diese schweren Veranderungen vor allem die starken Oxydationsstorungen zustande?

An Theorien hat es nicht gefehlt (Zusammenfassungen und Auseinandersetzungen vor allem bei CHVOSTECK FALTA MEANS JAGIC u FELLINGER sowie JORES) CHARCOT stellte in Frankreich die neurogene Theorie auf die auch heute dort noch Anhanger hat MOBIUS in Deutschland die thyreogene Theorie im Sinne einer Überfunktion BLUM sprach von Dysfunktion der Schilddruse Die zeitweise lebhaft gefuhrten Diskussionen haben heute nur noch historisches Interesse da die Anschauungen von MOBIUS sich voll durchgesetzt haben Seit KENDALL (1915) kennen wir die causa peccans auch chemisch genau (vgl auch HARRINGTON) Ursache des Hyperthyreoidismus ist die Überproduktion von Thyroxin Bewiesen ist das vor allem durch 2 Tatsachen Erstens ist bei dieser Krankheit der Gehalt des Blutes an diesem Inkret gemessen an dem freien und organisch gebundenen Jod deutlich erhoht im allgemeinen entsprechend der Schwere der Krankheit Ferner fuhrt Injektion von Thyroxin zu einer Stoffwechselsteigerung Der normale Organismus enthalt nach KENDALL und PLUMMER etwa 14 mg dieses Stoffes PLUMMER u BOOTHBY geben an daß eine Anderung des Gehaltes um 1 mg je nach der Richtung eine Erhohung oder Erniedrigung des Gesamtstoffwechsels von etwa 2% herbeifuhrt Nach diesen Autoren steigern 2 mg i v beim Gesunden die Oxydationen um etwa 20—30% 3 mg sogar um 50% mit großer Regelmaßigkeit Orale Darreichungen sind beim Gesunden ohne Effekt wirken aber deutlich beim thyreopriven Kranken

Die MOBIUSsche Theorie erfordert nach neueren Kenntnissen nur insofern eine Modifizierung als die Ursache des Hyperthyreoidismus nicht immer primar in dieser Inkretdruse gelegen ist sondern oft in der Hypophyse die in ihrem Vorderlappen ein thyreotropes Hormon liefert das bei seiner Injektion die typischen Erscheinungen der Schilddrusenuberfunktion auslost Auch von verschiedenen Stellen des Gehirns laßt sich wie vor allem franzosische Untersucher zeigten ein Hyperthyreoidismus erzeugen so daß in diesem Punkte die alte CHARCOTsche Theorie ihre Berechtigung hat

Daß auch fur den Menschen ahnliches gilt zeigen die eigenartigen Falle von psychisch ausgelostem Basedow wie sie im Kriege beobachtet wurden Schwerste akute seelische Schocks durch Trommelfeuer Verschuttungen usw fuhrten dazu und in manchen Fallen gelang die Heilung durch Hypnose wie vor allem der leider kurzlich verstorbene große Psychotherapeut MOHR[1] zeigte

Im ubrigen aber ist die Genese des Hyperthyreoidismus oft unklar Manchmal sind Infektionen voraufgegangen So konnen in seltenen Fallen encephalitische Prozesse im *Hypothalamus dazu fuhren was auf Grund* experimenteller Versuche verstandlich wird zumal SCHITTENHELM u EISLER eine Speicherung von Jod in den vegetativen Zwischenhirnzentren fanden Allerdings sind diese Angaben von LOHR u WILLMANNS bestritten worden und MARX in seiner ausgezeichneten Darstellung hat durchaus recht wenn er betont daß selbst eine nachgewiesene Speicherung kein Beweis fur einen wirksamen Angriff des Metalls an dieser Stelle

[1] Mundliche Mitteilung

ist Besonders der M. Basedow im Klimakterium nach Kastration und nach einer Gravidität legen Störungen im gesamten endocrinen System nahe. Eine Sonderform mit klarer Genese ist der sogenannte *Jodbasedow*, d. h. das Auftreten von Hyperthyreoidismus nach unzweckmäßiger Jodmedikamentation. Die Empfindlichkeit der Schilddrüse gegenüber diesem Stoff ist aus unbekannten Gründen, vielleicht infolge einer konstitutionell z. T. auch lokal bedingten Minderwertigkeit dieses Organs außerordentlich verschieden.

Die *Unterfunktionskrankheiten der Schilddrüse* sind das *Myxödem* und der *Kretinismus*. Beide sind vor allem stoffwechselmäßig das völlige Negativ zum M. Basedow. Am klarsten liegen die Verhältnisse nach zu weitgehender Schilddrüsenresektion. Im Verhältnis zu der Häufigkeit des Hyperthyreoidismus sind die genannten Krankheiten sehr selten. Die zuerst von MAGNUS LEVY festgestellten Stoffwechselsenkungen fehlen in ausgeprägten Fällen nie. Sie können bis zu 50% betragen, erreichen aber nie die hohe prozentuale Abweichung nach unten wie der M. Basedow nach oben.

Die *spezifisch dynamische Wirkung* ist normal oder etwas herabgesetzt. Der *Eiweißstoffwechsel* bewegt sich auf einem deutlich erniedrigten Niveau, so daß N-Retentionen schon bei Mengen eintreten, die beim Normalen noch nicht einmal ein Gleichgewicht ermöglichen. Im Gegensatz zum Gesunden läßt sich sogar bei mäßiger Unterernährung ein Gleichgewicht aufrechterhalten (VON BERGMANN).

Auch der *Kohlenhydratstoffwechsel* ist verlangsamt. Die Blutzuckerwerte liegen meist tief, die Toleranzgrenzen für Traubenzucker sehr hoch, so daß sehr große Zuckermengen gegeben werden können, ohne daß es zu stärkerer Hyperglykämie und Glykosurie kommt. Die Glykogen- und Fettbildung ist verstärkt. Auch die Harnkreatininmengen sind gering.

Der Arzt muß diese Verminderung der Oxydationen auf der ganzen Linie kennen, um die Kranken vor einer an und für sich normalen, für diese selbst aber zu reichlichen Kost zu bewahren, die leicht zu Fettsucht führt.

Besonderes Interesse auch klinisch haben die im ganzen seltenen Formen von Myxödem, die außer Mattigkeit, leichten Ödemen, Hypacidität und ovariellen Störungen überhaupt keine Symptome bieten. Sie sind zuerst von HEITOGHE, später von HILL und LIEBESNY und dann in Amerika vor allem von WARREN sowie CAREY u. BLUMFIELD beschrieben worden. Allein die letzteren Autoren haben 489 derartige Fälle zusammengestellt, die meist unter der Flagge Hysterie, Psychasthenie und Psychoneurose segelten. In manchen Fällen mögen auch Stoffwechselsenkungen aus anderen Gründen vorgelegen haben. Entscheidend sind hier die Ergebnisse der Grundumsatzuntersuchungen und der Erfolg der Schilddrüsentherapie.

β) Hypophysenerkrankungen

Bei den engen Beziehungen zwischen Schilddrüse und *Hypophysenvorderlappen* ist es verständlich, daß auch bei Krankheiten des letzteren Anomalien des Gesamtstoffwechsels vorkommen.

Am längsten bekannt sind sie bei der Überfunktionskrankheit dieser Inkretdrüse, der *Akromegalie*. Über ein besonders großes Material von 72 Fällen verfügten CUSHING u. DAVIDOFF. In 32 Fällen betrugen die Steigerungen des Grundumsatzes im Durchschnitt + 26%, mit Spitzen in Einzelfällen bis zu + 61%. In manchen Fällen können auch deutliche thyreotoxische Erscheinungen vorliegen. BOOTHBY u. SANDIFORD (Z) sahen in ihren 30 Fällen 8 mal Steigerungen über 20%. Stoffwechselsteigerungen, wenn auch weniger häufig und weniger stark, finden sich auch bei M. CUSHING, bei dem basophilen Vorderlappenadenom mit dem Zusammentreffen von Fettsucht, Polyglobulie, Hypertonie, Hyperglykämie und

Glykosurie sowie genitalen und osteoporotischen Störungen Daneben gibt es auch einen primären Nebennierenrinden M Cushing ohne Hypophysenveränderungen

Die *Unterfunktionskrankheiten des Hypophysenvorderlappens* sind *hypophysäre Fettsucht* und *hypophysäre Kachexie* Beide gehen meist in schweren Fällen fast immer mit Grundumsatzsenkungen einher Von beiden Krankheiten wird später noch ausführlicher die Rede sein Von 107 Fällen von Hypopituitarismus infolge chromophilen Adenoms die CUSHING u DAVIDOFF sammeln konnten lag 46mal der Grundumsatz zwischen —10 bis —20% 21mal zwischen —20 und —30% und nur 4mal zwischen —30 bis —36%

KESTNER u Mitarb fanden in der ganz überwiegenden Mehrzahl von Hypophysenerkrankungen eine abnorm niedrige *spezifisch dynamische* Wirkung von Eiweiß gaben und betrachteten dies als ein besonders wichtiges Kriterium für die Diagnose von Krankheiten dieses Organs Ich habe mich von der Brauchbarkeit dieser Belastungsprobe nicht immer überzeugen können und in Amerika wird sie als Diagnosticum vor allem von FOULTON u CUSHING an einem großen Material abgelehnt

Der *Einfluß von Hypophysenpräparaten* ist häufiger untersucht aber die Resultate sind sehr widerspruchsvoll Zum Teil hängt das mit der Herkunft zusammen Die ersten Untersucher BERNSTEIN u FALTA fanden bei Pituitin aus Hinterlappen und Pars intermedia Steigerungen des GU bis maximal +20% mit Vorderlappenpräparaten Herabsetzungen mit einem merkwürdigen Anstieg von RQ Auch die zahlreichen späteren Untersuchungen [Lit bei E GRAFE (Z) und DU BOIS (Z)] machen das Bild nicht klarer so daß weitere Ausführungen an dieser Stelle sich erübrigen ACTH steigert den Sauerstoffverbrauch um 20% (Lit bei A JORES)

Der Einfluß der *Geschlechtsorgane* und *Keimdrüsenhormone* unter physiologischen und pathologischen Verhältnissen ist so geringfügig daß eine Besprechung der vorliegenden Arbeiten unterbleiben kann Soweit die Verhältnisse dieser Inkretdrüse für die Genese der Fettsucht von Bedeutung sind wird später noch auf sie einzugehen sein (vgl Fettsucht Kapitel)

γ) Nebennierenerkrankungen

Die experimentellen Untersuchungen über den Einfluß des *Adrenalsystems* auf den Stoffwechsel sind seit GOLYAKOWSKI voller Widersprüche selbst in den Händen der besten Untersucher wie AUB u Mitarb sowie MARINE u BAUMANN [Zusammenfassendes bei F A HARTMAN u K A BROWNELL und vor allem A JORES (1935)]

Neben deutlichen Herabsetzungen bis maximal —25% nach Nebennierenexstirpation wurden auch Steigerungen in ähnlichem Ausmaße gefunden Zur Erklärung bedarf es sehr komplizierter und umstrittener Deutungsversuche auf deren Besprechung an dieser Stelle verzichtet werden muß

Praktisch wichtig ist dagegen das *Verhalten des Grundumsatzes* bei Nebenniereninsuffizienzen insbesondere der ADDISONschen Krankheit Die Zahl der Untersuchungen bei dieser relativ sehr seltenen Erkrankung ist nur gering aber alle Autoren von denen besonders LÖFFLER BOOTHBY u SANDIFORD (Z) sowie KOHLER erwähnt seien stimmen darin überein daß die Oxydationsgröße entweder normal oder mäßig herabgesetzt ist KOEHLER der über ein großes Material von 63 Fällen verfügt fand eine durchschnittliche Senkung von —17% mit allerdings weiten Streuungen Im ganzen sind die Werte um so niedriger je fortgeschrittener die Erkrankung ist Vereinzelte Steigerungen dürften wohl durch die meist gleichzeitige Tuberkulose die ja die Hauptursache der ADDISONschen Krankheit ist bedingt sein

Adrenalininjektionen in mäßiger Dosis führen sowohl beim Tiere wie beim Menschen zu mäßigen meist rasch vorübergehenden Stoffwechselsteigerungen die manchmal von kompensatorischen Senkungen gefolgt sind Ursache der Erhöhung ist nach allgemeiner Ansicht eine Steigerung des allgemeinen vitalen Tonus die sich vor allem im Sympathicusgebiet auswirkt Die vermehrten Verbrennungen werden hauptsächlich mit Kohlenhydraten bestritten während der Eiweißumsatz der bei der flüchtigen Wirkung des Adrenalins nur schwierig zu untersuchen ist anscheinend im allgemeinen nicht verändert ist Allerdings sind auch hier die Angaben widerspruchsvoll

b) Anomalien des Gesamtstoffwechsels bei afebrilen Blut und Drüsenkrankheiten

Das Blut des gesunden Menschen hat nur einen sehr geringen Sauerstoffverbrauch Nach WARBURG beträgt er in 15 Std nur 5% der im Blute enthaltenen O Menge Er ist bedingt durch die Atmung der weißen Blutkörperchen und der Blutplättchen während die reifen Erythrocyten im strömenden Blute keine Oxydationen aufweisen Das ist erst dann der Fall wenn sie bei gewissen regenerativen Anämien noch kernhaltig oder sonst noch unreif sind (MORAWITZ u PRATT) Die Intensität des Stoffwechsels beim Lymphdrüsensystem können wir noch nicht einmal ungefähr schätzen Für das Knochenmark berechnete J VON BRÉZA (unter GRAFE) im WARBURGschen Apparat unter der Annahme von WETZEL daß dieses System 2% des Gesamtkörpergewichtes ausmacht beim Menschen 9 3% der Gesamtatmung Wahrscheinlich ist der Prozentsatz bei den erheblichen Mengen jugendlicher Zellen beträchtlich höher

Die meisten Blutkrankheiten gehen mit einem normalen Grundumsatz einher [Lit bei E GRAFE (Z) und DU BOIS (Z)] Es gilt dies besonders für die Chlorose die posthämorrhagischen und sonstigen sekundären Anämien

Eine sichere Ausnahme macht in der Regel wenn auch keineswegs immer die *perniziöse Anämie* vom Typus ADDISON BIERMER Hier sind Werte bis zu +40% (CURSCHMANN u BACHMANN) gefunden Im allgemeinen sind die Zahlen um so höher je niedriger das Hämoglobin ist und es besteht ein Parallelismus zwischen Umsatzerhöhung und Regenerationsstärke (GRAFE MEYER u DU BOIS) Am deutlichsten zeigte das eine Kranke von mir die über ein Jahr fortlaufend beobachtet wurde Auf der Höhe einer Blutkrise waren die Oxydationen gegenüber der Norm um + 37% (bis 1580—1639 Cal) gesteigert um dann mit zunehmender Erschöpfung des Knochenmarks einige Monate später bei annähernd gleichem Körpergewicht auf 1385 Cal einem immer noch etwas erhöhten Werte abzunehmen Große Bluttransfusionen können vorübergehend den erhöhten Umsatz herabsetzen Ausnahmslos geschieht das durch die moderne B_{12} Therapie

Die *spezifisch dynamische* Wirkung der Nahrung ist bei der anämischen Stoffwechselsteigerung anscheinend normal dagegen leidet begreiflicherweise der *Nutzeffekt* bei der *Muskelarbeit* außerordentlich Die Ermüdung erfolgt sehr rasch und intensiv und die Sauerstoffschuld ist sehr groß Der *Eiweißumsatz* ist nicht verändert nur bei der Bothriocephalus latus Anämie scheint er nach ROSENQVIST etwas gesteigert zu sein was aber weniger auf die Anämie als auf die Wurmtoxine zurückzuführen ist

Ausgesprochen aplastische Anämien und echte unkomplizierte Panmyelophthisen sind merkwürdigerweise m W bis heute noch nicht hinsichtlich ihres Gesamtstoffwechsels untersucht Auch HEILMEYER u BEGEMANN machen in ihrer neuen umfassenden Darstellung der Blutkrankheiten keine Angaben darüber Vereinzelte zerstreute Versuche mögen mir entgangen sein

Auch das Gegenbild der perniziösen Anämie, die Polycythämie (VAQUEZ-OSLERsche Krankheit), weist in etwa der Hälfte der etwa 150 in dieser Richtung untersuchten Fälle Grundumsatzerhöhungen auf, die bis zu 50% (TOPPER) betragen können. Es besteht dabei ein gewisser Parallelismus zur Anzahl der Erythrocyten und zur Milzgröße. Ersteres ist verständlich angesichts der gegenüber der Norm gewaltig gesteigerten Knochenmarkstätigkeit. Letzteres ist vor allem bei Kindern von TOPPER beobachtet und schwer zu erklären, da der Milz, wenn überhaupt, eher eine herabsetzende Funktion im Gesamtstoffwechsel zugeschrieben wird. TOPPER denkt zur Erklärung an unbekannte toxische Einflüsse, ohne dafür überzeugende Argumente vorbringen zu können.

Viel stärker als die Erkrankungen des erythrocytären Apparates pflegen die *Krankheiten des leukocytären und reticulo-endothelialen Systems* den Gesamtumsatz zu erhöhen.

An erster Stelle steht hier die *chronische Leukämie*. Sie kann Steigerungen der Verbrennungen aufweisen, die nicht hinter denen des schwersten Basedows zurückstehen. PETTENKOFER u. VOIT (1869) sowie später KRAUS u. CHVOSTECK brachten die ersten Zahlen, die sie merkwürdigerweise noch für normal hielten, obwohl sie ganz einwandfrei erhöht waren. Zahlreiche spätere Untersucher, besonders in Deutschland und Amerika [Lit. bei GRAFE (Z) und DU BOIS (Z)], fanden übereinstimmend in fast allen Fällen, auch wenn kein Fieber und keine sonstigen Komplikationen vorlagen, mehr oder weniger beträchtliche Steigerungen. Am größten war sie mit +125% bei einem 50jährigen Kranken eigener Beobachtung (GRAFE) mit einer lymphoiden Leukämie und 820000 weißen Blutkörperchen. Es handelte sich um langfristige Untersuchungen in meinem großen Respirationsapparate. Unter dem Einflusse der Röntgenbestrahlung sanken die Leukocyten auf 200000, die Steigerung des Grundumsatzes auf +50% ab. Es besteht also auch hier ein gewisser Parallelismus zwischen Anzahl der weißen Blutzellen, die im allgemeinen mit einer prozentualen Steigerung der Jugendformen einhergeht, und Erhöhung der Verbrennungen. Besonders deutlich geht das aus dem großen Material (207 Versuche bei 33 Fällen) von RIDDLE u. STURGIS hervor.

Die Sauerstoffzehrung im Blute von schweren Leukämikern kann so groß sein, daß sie, wie in einem Falle von GRAFE, bereits 15% der Gesamtstoffwechselsteigerung ausmachte. Da immer nur ein kleiner Teil der gebildeten Zellen ins Blut kommt und gerade die besonders stark atmenden jungen Zellen zum größten Teile in ihren Bildungsstätten zunächst verbleiben, so wird die oft gewaltige Umsatzerhöhung verständlich, ohne daß man zu unbekannten toxischen Faktoren seine Zuflucht zu nehmen braucht.

Die Kenntnis der Oxydationsgröße ist wichtig nicht nur für die Prognose, sondern vor allem für die Therapie. Sie muß unbedingt bei der Nahrungszumessung für diese Kranken berücksichtigt werden und gestattet fortlaufend die Kontrolle der angewandten Therapie auch von der Stoffwechselseite her. Daß die moderne Urethan- und Loss-Therapie den gleichen senkenden Einfluß hat wie Röntgen- und Radiumbestrahlung, ist selbstverständlich.

Der *dynamische Effekt* der Nahrung ist ähnlich wie im Fieber herabgesetzt (STRIECK u. MULHOLLAND). Er tritt auch hier z. T. in den Dienst der Stoffwechselsteigerung.

Der *Eiweißumsatz* verhält sich trotz der gewaltigen Oxydation normal, auch die Abnutzungsquote und das N-Minimum liegen nicht höher als bei Gesunden (LAUTER u. JENKE, dort auch die ältere Literatur).

Auch die akute *Leukämie*, *Pseudoleukämie*, die *Lymphogranulomatose* oder HODGINsche Krankheit gehen selbst in ihren afebrilen Stadien mit oft recht erheblichen (max. 70%) Stoffwechselsteigerungen einher [GRAFE (Z), BOOTHBY u. SANDIFORD

(Z) u a] Ich erwahne s e an d eser Stelle als Drusen und Ret culumerkrankung ob ohl ihre Genese noch unklar bzw umstritten st und e ne Zugehor gke t sowohl zu den Infel t onskrankhe ten wie den Tumoren n Betracht kommt

Erfolgre che Rontgen und Chemotherapie setzen d e erhohten Stoffwechsel verte wen gstens vorubergehend wieder zur Norm herab

c) Anomalien des Gesamtstoffwechsels bei nicht infektiosen Lungen und Kreislaufkrankheiten

Ste erungen der Oxydat onen kommen bei len versch edensten Lungen und Herzle den vor und konnen v e be der Pneumonie sehr erhebl che Grade erreichen aber me st handelt es s ch um fieberhafte und infekt ose Prozesse Da diese aber bere ts im Kap tel F eber besprochen vurden ko nmen in d esem Abs hn tte nur krankhe ten in Betracht be denen F eber und Infekt on n cht vorliegen Gibt es sol he und geg benenf lls unter welche Um tande ?

D e Frage i t zu bejahen aber n cht fur e nzelne Krankhe ten sondern nur fur besond rs sch vere patholog s he Zustande der ver h edensten Krankhe te Be den Lungenl rankhe ten s nd es d e Dyspnoe be Herzle den d e Insuffiz enz m t oder ohne starkere Dyspnoe und be m Kre lauf ge sse Formen von Blutdruck veranderungen

Wahrend alle n cht nfekt o en Kranl he ten der I espirat onsorgane normalen Grundumsatz auf e en kommt es nur be Asthmat kern im Anfall manchmal zu Ste gerungen uber 20 was durch d e vermehrte Beanspruchung der normalen und auxill aren Atemmuskeln und d e me st vorhandene Unruhe solcher Kranl er d e strenge Gr ndumsatzbedingu gen de halb kaum einhalten konnen ohne e teres erstandl ch ist

PEABODY WENT ORTH u BARKAR fan len Bez ehungen z schen V tal kapaz tat u d Stoffwe h elste gerung obe d e V talkapaz tat als e n guter Gradmes er fur d e Starke der Dysp oe d ent Je mehr s e s ch verschlechtert um so mehr erl oht s h der Bv alstoff ech el

Das gl che gilt or all m fur *He zk anke* Entsche dend fur die St gerungen e e von zahl e hen Autore [L t u d e gene Versuche be F GRAFF (Z) i nd DU BOIS (Z)] im Durchsel n tt m t + 20 l s + 30 % b s maximal + 50 % ge funden urden ist n cht d e Art und Gene e der Herzkrankhe t sonder nur der F nkt onszustand des Herzens Nur d e ausgesp ocl ene n t Stauungen vor allem m kleinen Kre l ufe einl erg hende Herz suffiz enz erl oht die Oxydat one gl ch lt ol s e durch Klappenfehler Myocard chaden oder Per card t be d ngt t We len Dy pnoe und In uffiz enz be t gt med kamentos oder operat

e BLUMGART u Mitarb es dur h Schilddrusenentfernung machen so kehren d e erl ohten Werte eder zur Norm zuruck GROLLMAN so v e BLUMGART u M tarb deckten auch interessante *Bez el u gen z v schen O Verbrauch* und Ge sch vind gke t des Blutstro nes auf

W e kommen d se Stoff vechselste g rungen zustande? S cher s nd Herz und Atemarbe t gesteigert aber das re cht zur Erklarung n cht aus D e Bete l gung der Atmung am Stoff ech el des Gesamtorganismus betragt nach LILJESTRAND nur 1—3% fur den H rza teil be normaler Schlagfolge werden n der L teratur (s ehe A LOE y und d e Tabellen auf S 1) 4—5% angegeben D e Zahlen wach en m t Ste gerung der Herzfrequenz und der Druckarbe t des Herzens Nach Unter u hungen am isol erten Herzen (L t u d e gene Untersuchungen be v WEIZSACKER und BO INENKAMP) are durch d ese Faktoren aber nur e ne Er l ohung der Gesamtverbrennungen von —10 % bed ngt Deshalb mussen i och andere w ht gere Momente vorhanden sein S e ergeben s ch aus den wicht gen

Versuchen von EPPINGER u Mitarb uber das Versagen des Kreislaufs Danach sind fur die Oxydationserhohungen weniger die quantitativen als die qualitativen Veranderungen im Muskelstoffwechsel maßgebend Die Muskulatur des herz insuffizienten Kranken arbeitet außerordentlich unokonomisch Bei der ver schlechterten Sauerstoffzufuhr verlauft der Stoffwechsel in der gesamten Korper muskulatur pathologisch was in dem erheblichen Anstieg der Milchsaure im Blute und einem sehr hohen Reparationssauerstoffbedarf (sogenannten dept) zum Ausdrucke kommt Die Ruhedyspnoe des Herzkranken ist daher im Prinzip der Dyspnoe des Gesunden nach schwerer erschopfender Arbeit gleichzusetzen Wahrend aber im letzteren Falle in der Erholungsphase die Sauerstoffschuld getilgt wird muß der Herzinsuffiziente sie weiterschleppen und kann sie nur auf einem wesentlich erhohten Oxydationsniveau bis zu einem gewissen Grade ab tragen Eine weitere Steigerung ist nicht moglich daher ist der schwer dekompen sierte Herzkranke nicht in der Lage irgendwelche Muskelarbeit zu leisten Selbst kleine Muskelbewegungen im Bett konnen die Dyspnoe ins Unertragliche steigern

Auch der *Eiweißumsatz* ist bei der Dyspnoe manchmal erhoht SENATOR und FRANKEL hatten das schon sehr fruh im Tierexperiment festgestellt aber auch beim Menschen kann das wie vor allem die Untersuchungen von PEABODY MEYER u DU BOIS gezeigt haben der Fall sein Die Grunde fur den dyspnoischen Eiweißzerfall sind noch nicht recht durchsichtig [Theorien und Diskussionen bei E GRAFE (Z) S 272] Wahrscheinlich ist die Anoxamie und der dadurch be dingte pathologische Ablauf des Stoffwechsels im Muskel die Hauptursache wobei allerdings zu bedenken ist daß eine starke Steigerung der normalen Muskel tatigkeit im allgemeinen nicht zu einer Erhohung des Eiweißumsatzes fuhrt (vgl CASPARI) Wohl aber ist das bei der Unterernahrung der Fall wie sie oft auch bei Herzinsuffizienzen vorliegt

Qualitative Veranderungen tiefgreifender Art lassen sich weder im respirato rischen Quotienten noch calorimetrisch (PEABODY MEYER u DU BOIS) fassen

Sehr interessant ist daß es auch bei Herzkranken zu *Stoffwechselsenkungen* in betrachtlichem Ausmaße kommen kann nicht nur im Kreislaufkollaps der aus naheliegenden Grunden nur sehr schwierig zu untersuchen ist sondern auch bei Thrombosen des Coronararterien MASTER hat uber 75 derartige Falle berichtet bei denen der Grundumsatz auf — 20 bis — 30% sank allerdings nur unter der Voraussetzung daß eine Unterernahrung von 800 Cal eingeleitet wurde Da die niedrigen Werte schon nach kurzer Zeit von 1—2 Wochen beobachtet wurden kommt der depressorische Faktor der Unterernahrung allein kaum in Betracht wenn auch mit Steigerung der Nahrungszufuhr die Oxydationen wieder zunehmen

Fur dieses merkwurdige Verhalten das noch weiterer Nachprufung bedarf eine befriedigende Erklarung zu finden ist sehr schwierig

Schließlich konnen Kreislaufveranderungen auch unabhangig von Dyspnoe und Herzinsuffizienz zu Anderungen in den Oxydationen fuhren Und zwar handelt es sich hier um Beziehungen zwischen *Blutdruck* und Grundumsatz In 10—30% von Kranken mit unkomplizierter *Hypertonie* d h reinen nicht renalen essen tiellen und arteriosklerotischen Blutdrucksteigerungen uber etwa 180 mm Hg kommt es zu Stoffwechselsteigerungen uber + 15% nur selten uber + 20% Über ein besonders großes Material von 265 Fallen verfugen BOOTHBY u SANDI FORD (Z) (dort auch die altere Lit)

Je hoher die Blutdruckwerte um so hoher im allgemeinen der Grundumsatz doch liegt kein strenger Parallelismus vor

Auf der anderen Seite fuhrt die unkomplizierte *Hypotension* wie BAUER zuerst an einem großen Material von 21 Fallen feststellte in der Regel zu Grundumsatz senkung von — 7 bis — 30% (!) mit einem Durchschnittswerte von — 15% Nur

6 Kranke hatten normale Werte Auch hier waren gewisse Beziehungen zwischen den Starken der Erniedrigung beider Faktoren nachweisbar Die Untersuchungen von BAUER sind auch darum von Interesse weil sie zeigen daß Stoffwechselsenkungen doch haufiger sind als man fruher annahm und ihre Feststellung da durch an diagnostischer Bedeutung verliert Wie soll man diese merkwurdigen Einwirkungen des Blutdruckes auf den Grundumsatz erklaren? BAUER mochte sie auf innersekretorische Vorgange zuruckfuhren und verweist dabei auf den M Addison bei dem sich auch oft Hypotonie und Umsatzsenkung kombinieren Aber diese Hypothese versagt schon fur die meisten Falle von Unterdruck erst recht aber bei den Hypertensionen Anderungen in der Herzarbeit liegen zweifellos bei den Abweichungen vom normalen Blutdruck vor aber wie schon vorher auseinander gesetzt reichen sie nach unseren bisherigen Vorstellungen kaum zur Genese aus Die bei der Hypertonie wahrscheinlich vermehrte bei Hypotonie verminderte Gewebsdurchblutung kommt erst recht zur Klarung nicht in Betracht weil die Gewebe in ihren Oxydationen weitgehend von dem O Angebot unabhangig sind

So mussen wir vorlaufig auf eine plausible Erklarung verzichten und weitere fortlaufende Untersuchungen im Einzelfall unter genauer Analyse der Herzleistungen in den einzelnen Phasen der Erkrankung anstellen

d) Anomalien des Gesamtstoffwechsels bei Nierenkrankheiten

Die nicht sehr zahlreichen Untersuchungen der Oxydationen bei Nierenkranken ergeben ein ziemlich buntes Bild von pathologischen Ausschlagen nach beiden Seiten Vorwiegend handelt es sich um Steigerungen wie vor allem amerikanische Forscher [Lit und eigene Untersuchungen vor allem bei DU BOIS (Z)] festgestellt haben

Am haufigsten und starksten bis + 40% sind sie anscheinend bei der *akuten Glomerulonephritis* auch ohne Fieber (DURR) Da es sich hier mindestens in einem sehr großen Teil der Falle um Infektionen handelt so gehoren sie streng genommen nicht hierher sondern in das Kapitel uber Fieber und Infektion Beim Übergang der akuten Form in die subakute und chronische Glomerulonephritis konnen manchmal sogar Senkungen resultieren (DURR) Auch die eclamptische Nephropathie weist meist erhebliche Steigerungen auf (STAUDER u PECKHAM)

Eine vermehrte Nierenarbeit kommt in den Oxydationen des Gesamtorganismus nicht sicher zum Ausdruck obwohl beim isolierten Organ erhebliche Steigerungen vor allem nach Gaben von Kochsalz Harnstoff Phlorrhizin und Natriumsulfat erzielt werden konnen Vereinzelt sind sie im Tierexperiment auch beim Gesamtorganismus zu fassen aber nach TANGLS Untersuchungen ist es sehr fraglich ob sie wirklich auf eine stark gesteigerte Nierentatigkeit zu beziehen sind da sie auch beim nierenlosen Tiere auftreten Durch schwere Nierenschadigungen infolge Verabfolgung von Schwermetallen oder Cantharidin und durch Setzung von Gefaßligaturen laßt sich im Tierexperiment eine Steigerung der Verbrennungen herbeifuhren Sobald es dann zur Anurie kommt sinken die Zahlen auf subnormale Werte (CSERNA u KELEMEN) Ähnlich ist das Verhalten nach Exstirpation der Nieren

Die menschliche *Uramie* verhalt sich außerordentlich verschieden Neben leicht erhohten Werten finden sich normale und deutlich erniedrigte ohne daß diese Differenzen sich durch Verschiedenheiten der Genese oder des sonstigen klinischen Befundes erklaren lassen Nur gewisse zeitliche Beziehungen scheinen zu existieren indem die Oxydationen um so niedriger ausfallen je rascher hinterher der Tod eintritt

Bei der *malignen Sklerose* werden ganz überwiegend z. T. sehr erhebliche bis + 50% ansteigende Oxydationserhöhungen gefunden (vgl. vor allem BROCKER u. KEMPMANN). Im allgemeinen waren die Werte am höchsten, wenn die Hypertonie am stärksten war, doch bestand kein gesetzmäßiger Parallelismus. Das Geneseproblem ist hier im wesentlichen das gleiche, wie es für die nicht renalen Hypertensionen im vorigen Abschnitte erörtert wurde, doch ist es sehr wohl möglich, daß die weniger engen Beziehungen bei der renalen Form durch die Einwirkungen besonderer toxischer von den erkrankten Nieren gebildeter Stoffe (Nephroblastine, Penin usw.) bedingt sind.

Die 3. Gruppe der Nierenerkrankungen, die seltene *Nephrose*, geht mit normalen oder etwas erniedrigten Grundumsatzwerten einher (EPSTEIN, LINDNER, HILLER u. STAKE).

Die Stoffwechselsteigerungen bei der akuten Glomerulonephritis können bei der Diät kaum berücksichtigt werden, da der sehr wirksamen Hunger- und Dursttherapie von VOLHARD zum mindesten im Anfange übergeordnete Bedeutung zukommt. Dagegen sollte man bei den malignen *Sklerosen* diesen Faktor, der den meisten Ärzten unbekannt ist, bei Diätverordnungen nicht so außer acht lassen, wie es bisher meist geschieht.

e) Anomalien des Gesamtstoffwechsels bei hepatolienalen Erkrankungen

Die ursprünglich auf ältere Angaben von BIERENS DE HAAN bei der Lebercirrhose zurückgehende Annahme, daß hepatolienale Erkrankungen den respiratorischen Gaswechsel nicht beeinflussen, *ist nur z. T. richtig. Bei der gewöhnlichen* Lebercirrhose sind selbst im Zustande der Hepatargie die Verbrennungen allerdings normal.

Anders ist das jedoch, sobald die Milz stärker beteiligt ist. So können bei splenomegalischen Lebercirrhosen, M. Banti, M. Gaucher und leukämischen Myelosen mit Splenomegalie häufiger Umsatzerhöhungen bis maximal + 29,4% vorkommen (TOMKINS, BRITTINGHAM, DRINKER, GRAFE u. a.). Auch für den hämolytischen Ikterus gilt das (LIEBESNY u. SCHWARZ). Die von TOMKINS u. Mitarb. gefundene Tatsache, daß Milzexstirpation die erhöhten *Zahlen wieder auf die Norm reduziert*, spricht für die Milz als Ursache der Stoffwechselsteigerungen. Da die normale Milz *am Stoffwechsel* des Gesamtorganismus nicht sicher faßbar beteiligt ist, so muß man annehmen, daß bei den genannten Krankheiten entweder ein enorm gesteigerter Stoffwechsel des sehr stark vergrößerten Organs vorliegt oder aber, daß von ihm irgendwelche toxische, *stoffwechselsteigernde Stoffe gebildet werden. Es fragt sich, ob die erstere Erklärung*, die natürlich die einfachste wäre, ausreicht. Sie könnte das wohl nur bei ganz besonders großen Milztumoren. Da aber keineswegs ein Parallelismus zwischen Umsatzsteigerung und Milzgröße besteht, so muß mindestens für einen Teil der Fälle auch die 2. Möglichkeit in Betracht gezogen werden. *Die Leber kommt als Ursache* wohl kaum in Betracht, sie würde sich, wenn überhaupt, wahrscheinlich im entgegengesetzten Sinne auswirken.

Die *dynamische Wirkung der Nahrung* erscheint bei Lebererkrankungen, soweit bisher untersucht, im allgemeinen nicht verändert, doch können *vereinzelt abnorm* geringe Reaktionen vorkommen (AUB u. MEANS).

Veränderungen des *Eiweißumsatzes* lassen sich experimentell bei Lebervergiftungen (RETTIG u. a.) herbeiführen, sind aber bei hepatolienalen Erkrankungen des Menschen zum mindesten sehr selten. Abnorm hohe N-Verluste sind von älteren Autoren zwar *verschiedentlich bei schwerem Ikterus*, M. Banti und akuter gelber Leberatrophie beschrieben, aber gleichzeitig bestand oft eine hochgradige Unterernährung, zumal in Anbetracht der vorhandenen Stoffwechselsteigerung. Nur

bei hämolytischem Ikterus wurden von UMBER und EPPINGER hin und wieder gesteigerte Eiweißumsätze festgestellt, die nach Milzexstirpation wieder normal wurden. Alle übrigen neueren Autoren (Lit. und eigene Untersuchungen bei SCHWERINER) fanden normales Verhalten.

f) Anomalien des Gesamtstoffwechsels bei malignen Tumoren.

Die vielleicht merkwürdigsten und rätselhaftesten Veränderungen der Oxydationen kommen bei malignen Tumoren vor (Zusammenfassendes über das Krebsproblem bei K. H. BAUER). Nachdem ältere Autoren in vereinzelten Fällen unsichere Ergebnisse hatten, konnte WALLERSTEINER (unter GRAFE) bei 34 nicht fiebernden, nicht stärker anämischen Carcinomatösen in langfristigen Versuchen 21 mal Abweichungen von der Norm feststellen. In 13 Fällen bestanden geringfügige Steigerungen, in 4 erhebliche (bis zu 50%) und in 2 subnormale Werte. Der höchste Wert wurde bei einem Schilddrüsenkrebs gefunden. Bemerkenswert war, daß bei einem Magencarcinom die Stoffwechselerhöhung nach der Exstirpation verschwand, um nach Auftreten eines Rezidivs wieder neu aufzutreten. Auch BOOTHBY u. SANDIFORD (Z) sahen in ihren sehr zahlreichen kurzfristigen Versuchen in 35% sichere Erhöhungen. Bei STRIECK u. MULHOLLAND (unter GRAFE) gingen in 80% der Fälle die Werte über + 10% hinaus, und es bestand ein deutlicher Parallelismus zwischen Schwere des Krankheitsbildes und Sauerstoffbedarf. Auch bei malignen Tumoren anderer Art wie Lymphosarkom (GRAFE), Melanosarkom (MASON) konnten z. T. sehr erhebliche, bis + 63% ansteigende Erhöhungen festgestellt werden, so daß es keinem Zweifel unterliegen kann, daß bei einem großen Teil der Kranken mit bösartigen Geschwülsten auch ohne stärkere Anämie und Fieber ein z. T. sehr erheblich gesteigerter Nahrungsbedarf vorliegt. Er wird zwar von den meist appetitlosen Kranken gewöhnlich nicht empfunden, muß aber von ihren Ärzten unbedingt berücksichtigt werden.

Woher kommen diese auffallenden Umsatzsteigerungen? Daß sie mit dem malignen Tumor in Beziehung stehen, ist sicher, denn sie verschwinden mit diesem, gleichviel ob er durch Operation oder durch Strahlenbehandlung beseitigt wird. Zunächst konnte man daran denken, daß das stark wuchernde pathologische Gewebe einen sehr starken Sauerstoffverbrauch besitzt.

Amerikanische und holländische Autoren [Lit. bei E. GRAFE (Z)] hatten das auch gefunden, aber der sehr kompetente WARBURG hat das auf Grund von Untersuchungen mit seiner berühmten Apparatur für Gewebsschnittuntersuchungen bestritten. Möglich ist natürlich auch, daß die verschiedenen Tiertumoren, um die es sich meist handelte, sich verschieden verhielten. Die Resultate bei intakten Tumortieren fielen wechselnd aus (CHISHOLM, COHNHEIM u. VON DUNGERN). So bleibt kaum eine andere Erklärung als die Annahme, daß das Tumorgewebe Stoffe produziert, die entweder peripher oder zentral einen starken Stoffwechselreiz ausüben. Wären die malignen Tumoren Infektionsreaktionen, so wäre das in Analogie zu Fieber und Infektion einigermaßen verständlich, aber vorläufig spricht alles mehr gegen als für eine solche Annahme. So redet man von toxischen Wirkungen, wobei zu bedenken ist, daß das Wort toxisch nie eine Erklärung ist, sondern nur ein Verlegenheitsausdruck, der unsere Unwissenheit verbergen soll. Erst wenn wir die Toxine kennen und mit ihnen die gewünschten Reaktionen auslösen können, ist ein derartiges Stoffwechselproblem einer Lösung wirklich näher gebracht.

Die *spezifisch dynamische* Wirkung von Eiweiß ist abnorm niedrig oder fehlt ganz, ebenso wie im Fieber und bei der Leukämie (STRIECK u. MULHOLLAND). Der Nutzeffekt der mechanischen Arbeit ist natürlich, zumal in fortgeschrittenen Fällen, sehr stark herabgesetzt.

Der N Umsatz bei malignen Tumoren ist seit den aufsehenerregenden Untersuchungen von MÜLLER und KLEMPERER über den toxogenen Eiweißzerfall beim Carcinom vielfach untersucht Heute ist davon wenig oder gar nichts mehr übrig geblieben vor allem weil die Steigerungen der Verbrennungen bei solchen Kranken damals noch nicht bekannt waren und daher der Unterernährungsfaktor nicht genügend berücksichtigt werden konnte Werden solche Kranke entsprechend ihrem erhöhten Calorienbedarf ausreichend ernährt so verschwinden die starken Eiweißeinschmelzungen und ein N Gleichgewicht läßt sich auch auf einem niedrigen Niveau von etwa 10 g erzielen (WALLERSTEINER) Auch die *Abnutzungsquote* ist in der Regel normal (LAUTER u JENKE) Nur bei sehr stark zerfallenden meist sekundär infizierten Tumoren können ganz vereinzelt Ausnahmen vorkommen

g) Anomalien des Gesamtstoffwechsels bei psychischen Vorgängen

Nur der Vollständigkeit und des theoretischen Interesses wegen seien auch diese Dinge hier kurz behandelt

Bis vor 50 Jahren wurde kaum einem Psychologen Physiologen oder Arzte der Gedanke gekommen sein daß auch seelische Vorgänge den Gesamtstoffwechsel verändern könnten Überzeugt von der Unermüdbarkeit der Nervensubstanz schrieb man ihr keinen oder nur einen minimalen Stoffwechsel zu (z B BETHE und PERITZ) Diese irrige Ansicht mußte bald ins Wanken geraten als man daranging den *Gehirnstoffwechsel* zu bestimmen Daß er erheblich sein muß ging ja schon aus der reichen Gefäßversorgung hervor Die Durchblutung ist sehr stark Das Gehirn erhält nach GAYDA in 1 min das $1\frac{1}{2}$fache seines Volumens an Blut Für die Stoffwechseluntersuchung liegt hier ein außerordentlich schwieriges methodisches Problem vor Viele Autoren haben sich mit sehr verschiedenen Methoden darum bemüht aber nur die wichtigsten Ergebnisse können hier mitgeteilt werden (Näheres und Diskussionen bei E GRAFE)

Das Gehirn mit einem Durchschnittsgewicht von 1374 g beim Manne und 1244 g bei der Frau (ERNST) macht ungefähr 2% des Gesamtkörpergewichtes aus

Das überlebende Frosch und Warmbluterrückenmark hat nach WINTERSTEIN SCAFFIDI BASS u a einen 2—3fach höheren Sauerstoffverbrauch als das Gesamttier Ähnlich hoch liegen die Zahlen von WARBURG u Mitarb für die feinen Gewebsschnitte mit 0 2 cm³/min und 1 g Trockensubstanz und von ALEXANDER u CSERNA mit 0 3 cm³ durch Differenzbestimmungen im zu und abfließenden Gehirnblute Diese Werte entsprechen ungefähr denen der Leber liegen über denen für die Muskulatur und unter den Zahlen für die Nieren Vereinzelt gibt es in der Literatur auch niedrigere aber weniger zuverlässige Angaben

In der Narkose sinkt ebenso wie im Schlafe (BENEDICT und TALBOT) der Sauerstoffverbrauch stets ab (ALEXANDER u CSERNA) Das gilt sogar für den Gesamtorganismus

Viele Untersuchungen sind der theoretisch wie praktisch gleich wichtigen weiteste Kreise interessierenden Frage nach der Beeinflussung des Stoffwechsels durch *intensive geistige Arbeit* gewidmet Nicht nur der Geistesarbeiter selbst sondern auch viele Laien stehen auf dem Standpunkte daß auch sie einen gegenüber der Norm vermehrten Nahrungsbedarf haben

Wissenschaftlich lassen sich diese Behauptungen nicht stützen Seit SPECK (1882) der in Selbstversuchen regelmäßige wenn auch geringe nicht über + 10% hinausgehende Werte fand sind immer wieder vereinzelte Angaben über einen erhöhten O Verbrauch bei sehr intensiver geistiger Tätigkeit (schwierige Rechenaufgaben Examensarbeiten Vorlesen schwerer Werke usw) gemacht worden [Lit bei BENEDICT und GRAFE (Z)] In einzelnen Untersuchungen z B von KESTNER und

CHLOPIN gingen sie sogar in einzelnen Fällen auf + 33 bis + 45,5% in die Höhe, aber gerade die exaktesten und zuverlässigsten Autoren und vor allem die Arbeiten zu dieser Frage von BENEDICT u. Frau sowie POSENBLUM, PUCCA und J. JUNGBLOED u. GRUTERNIK lassen Steigerungen über 5% in den besten Versuchen vermissen, so daß trotz mancher Widersprüche dieses Problem mir praktisch im negativen Sinne gelöst erscheint.

Anders steht es mit dem Einflusse *intensiver Gemütsbewegungen*, insbesondere starker seelischer Not, auf die Oxydationen. Es ist eine alte Laienbeobachtung, daß Sorge zehrt, daß seelische Depressionen zu Gewichtsverlusten führen. Das ist auch unbestreitbar richtig, es fragt sich nur, inwieweit die oft bestehende Appetitlosigkeit daran beteiligt ist. Eindeutiger lagen die Verhältnisse in einer zufälligen Beobachtung von GRAFE (Z) bei einem Kollegen, der in einem langfristigen Stoffwechselversuche mit stets gleicher Ernährung sein Körpergewicht stets konstant hielt, bis eine ihn aufs tiefste und nachhaltigste deprimierende Nachricht kam. Das Ergebnis war ein Absinken des Gewichtes um 2 kg, obwohl die Nahrungsaufnahme völlig die gleiche blieb. Diese eindrucksvolle Beobachtung war für GRAFE u. Mitarb. der Anlaß, in Hypnoseversuchen den Einfluß intensiver Affekte, insbesondere schwerer seelischer Depressionen zu untersuchen. Die Suggestionen bestanden in Erkrankung an Magencarcinom, Gehirntumor, Erblindung, Vermögensverlust, Tod nächster Angehöriger usw. Schon in den Vorversuchen bei 2 Kandidaten der Medizin wurde in einem Falle stets eine Stoffwechselsteigerung von + 6,4 bis + 12,3% festgestellt (GRAFE u. TRAUMANN). In späteren 15 Doppelversuchen (GRAFE u. MAIER) fehlte nur 4mal eine Umsatzerhöhung im großen Respirationsapparate, während die anderen Werte zwischen + 12 und + 25,2% lagen. Der Durchschnitt aller Depressionshypnosen betrug + 7,6%, derjenige der Freudenhypnose + 4,1%. Dabei bestand keine nennenswerte Steigerung von Atmung und Pulsfrequenz, so daß die Umsatzerhöhung wohl auf einen zentral nervösen, vielleicht von dem von GRAFE u. Mitarb. gefundenen Zentrum für den Gesamtstoffwechsel ausgelösten und auf sympathischen Bahnen weitergeleiteten Reiz zurückzuführen ist, vielleicht auch im Sinne der epirenalen Notfallsreaktion von CANNON, wie AUB es annimmt. Über ähnliche Stoffwechseleffekte bei heftigen traurigen Affekten auch außerhalb der Hypnose haben amerikanische Autoren (DU BOIS (Z), LANDIS, ROWLES u. PATRICK (bis 34%) sowie BENEDICT) berichtet. Besonders bemerkenswert und beweisend ist eine Beobachtung von BENEDICT an einem jungen, gesunden Physiologen, dessen fortlaufend bestimmter Grundumsatz stets normal war, bis die Nachricht von einem tödlichen Automobilunfall eines nahen Angehörigen ihn traf. Der Effekt war eine tagelang andauernde, langsam absinkende O_2-Steigerung, die am 2. Tag mit + 11% ihr Maximum erreichte. Es kann also keinem Zweifel unterliegen, *daß sehr heftige Gemütsbewegungen vor allem depressiver Art bei vielen empfindlichen und leicht reagierenden Menschen mäßige bis mittelstarke Gesamtumsatzsteigerungen auslösen können.* Besonders stark ist die Reaktion manchmal bei hyperthyreotischen Kranken (bis + 270%). (Lit. bei SEGAL, BINSWANGER u. Mitarb.)

Wie liegen nun die praktisch weit wichtigeren Verhältnisse bei funktionellen und organischen Gehirnerkrankungen?

Da ist zunächst festzustellen, daß sonst normale und ausreichend ernährte *Neurotiker* (Neurasthenie, Hysterie, Angstneurose usw.), soweit bisher untersucht, keine Umsatzanomalien erkennen lassen. Ausnahmen im Sinne von Steigerungen scheinen nur bei schweren Angst- und Kriegsneurosen vorzukommen (ZIEGLER u. LEVINE). Bei der *Epilepsie* sind die Werte außerhalb der Anfälle normal (BORNSTEIN u. Mitarb. sowie DE CRINIS). Nur DAMON u. LE GRAND fanden unter 300 Kranken in 50% Abweichungen, die in ²/₃ der Fälle Erniedrigung, in ¹/₃ Erhöhung betrafen.

In den selten untersuchten Krampfanfallen kommt es naturlich stets zu mehr oder weniger starken Steigerungen die zum großen Teil wie bei intensiver Muskelarbeit Gesunder sich in die Nachperiode abklingend fortsetzen

Die *Psychosen* die immer noch unzureichend untersucht sind verhalten sich verschieden z T auch die gleichen Krankheiten in verschiedenen Stadien

Bei der *progressiven Paralyse* wurden an fieberfreien Tagen entweder normale oder erniedrigte Werte gefunden (KAUFFMANN BORNSTEIN GRAFE u a) In einem Falle von KAUFFMANN betrug die Senkung sogar — 50% bei einem paralytischen Stupor von GRAFE — 20% Fortlaufende Untersuchungen in den einzelnen Stadien fehlen m W noch Ursachen der gefundenen Stoffwechselsenkungen durften wohl abgesehen von der seelischen Leere solcher Kranken paralytische Herde im Zwischenhirn sein Über den Eiweißumsatz sind wir bisher nur unvollkommen unterrichtet (Lit bei E GRAFE)

Besonders bemerkenswert ist das Verhalten des Gesamtstoffwechsels bei *Schizophrenie* (Dementia praecox) da hier abnorm niedrige Zahlen in schweren Fallen die Regel sind (GRAFE BORNSTEIN KAUFFMANN SCHILL F FISCHER u a) Bei 10 katatonischen Stuporen von GRAFE bestanden 4mal Erniedrigungen bis — 31% in einem allerdings diagnostisch nicht ganz geklarten Falle sogar in langfristigen Kammerversuchen — 39% einem Wert wie er sonst nur bei Myxodem vorkommt Die Erniedrigung ist im allgemeinen um so starker je tiefer und reaktionsloser der Stupor ist Es liegt nahe die Ursache in der volligen seelischen Leere die meist bei solchen Kranken von den Psychiatern angenommen wird und dem Fehlen jeder Großhirnreize auf die vegetativen Zentren im Zwischenhirn zu erblicken

Auch bei *Idioten* ist der Grundumsatz manchmal erheblich erniedrigt (TALBOT)

Die Untersuchungen beim *manisch depressiven Irresein* sind so sparlich (BORNSTEIN OMOROKOFF GRAFE ZECKEL u POSTHUMUS) daß daruber kaum etwas ausgesagt werden kann Die meisten Werte fur den O Verbrauch auch im Stupor scheinen nicht von der Norm abzuweichen Erhohungen sind nur in einzelnen Fallen von ZECKEL u POSTHUMUS beschrieben wohl aber im depressiven Stadium Erniedrigungen wie in der russischen Dissertation von OMOROKOFF sowie von ZECKEL u POSTHUMUS

Überblickt man die bisherigen Untersuchungsergebnisse bei Psychosen so sind haufige Senkungen einwandfrei festgestellt im ubrigen aber ist das bisherige Beobachtungsmaterial noch viel zu klein um irgendwelche abschließende Schlusse zu ziehen Die Psychiater haben im allgemeinen kein besonderes Interesse an derartigen Untersuchungen und es muß zugegeben werden daß sie methodisch meist sehr schwierig sind

Literatur

I *Zusammenfassende Darstellungen uber das Gesamtgebiet (Z)*

BARKER F L Endocrinologie and metabolism 5 Bande New York und London 19 ?—25 — DU BOIS E F Basal metabolism in health and diseases 3 Aufl Philadelphia Lea and Febiger 1936 — BOOTHBY W M and J SANDIFORD Basal mebabolic rate determinations Philadelphia and London 19 0 und Physiologie Rev 4 69 9-4 (19 4)

GRAFE L 1 Pathologische Physiologie des Gesamtstoff und Kraftwechsels bei der Ernährung des Menschen Munchen Bergmann 19 3 — 2 Die Pathologie des Gesamtstoffwechsels in Hdb der normalen u pathol Physiologie Bd V S 260 (19?8)

LANG K u O F PANKE Stoffwechsel u Ernährung S 3 Berlin Göttingen Heidelberg Springer 1950 — LANG K u R SCHON Die Ernahrung S 65 Berlin Gottingen Heidelberg Springer 195? — LUSK G Science of nutrition 4 Aufl Philadelphia und London Saunders 1928

OPPENHEIMER C Handb d Biochem 2 Aufl einschlag Kapitel bes Bd VI u VII Jena Fisch r 19 6—27 und Erganzungswerk 3 Bd (1936)
TERROINE E F u E ZUNZ Le metabolisme de ba e Paris Pre se univ des France 19?5

II Arbeiten der Einzelgebiete

Erkrankung n der Inkretdrus n

ASTWOOD E W and others Endocrinology (Springfield Ill) 3 210 (1943) — AUB C FORMAN and BRIGT Amer J Physiol 61 340 (19 2)
BANSI A W Krankheiten der Schilddruse Hdb d inn Med 4 Aufl Bd VII S 457 (19 5) — BERGMAN G v Z exper Path u Ther 5 43 (1909) — BERNSTEIN u FALTA Dtsch Arch klin Med 1 5 33 (1918) — BLUM F Vir hows Arch 188 (1899) — BOOTHBY L M Arch Int Med 56 136 (1935)
CAREY and BLUMFIELD Minnes Med 16 396 (1933) — CHVOSTEK O M Ba edowi und die Hyperthyreosen Encykl d Klin Med Berlin Springer 1917 — CHWALLA P D e Über funktion der Nebennieren Wien Bonn W Maudrich 1955 — CUSHING and DAVIDOFF Arch Int Med 39 6 3 (1927)
ERFF A W u JEDSINKI Klin Wschr 1945 317 — EPPINGER H Lehrb d inn r Med 5 Aufl 2 Bd 188 Berlin Springer 194_
FALTA W Die Erkrankungen der Blutdrusen 2 Aufl Wien und Berlin Springer 1928 — FANCONI G Nebenschilddrusen. Hdb d inn Med 4 Aufl Bd VIII S 9_4 (1955) — FULTON and CUSHING Arch Int Med 50 649 (193_)
GALE and GALE Lancet 1931 128, — GOLYAKOWSKI zit nach JUSCHTSCHENKO Biochem Z 15 365 (1909)
HARRINGTON The Thyreoid Gland Its Chemi try and Physiology London Oxford Press 1933 — HARTMAN F A and K A BROWNELL The adrenal Gland Philadelphia Lea and Febi er 1949 — HERTOGHE Die Polle der Schilddruse bei Stillstand und Hemmung des Wachstum und d r Entwi klung und der chron gutartige Hypothyreoidismus deutsch v SPIEGELBERG Munchen 1900 — HILL R B Calif Stat J Med 19 363 (1921)
VON JAGIC und FELLINGER Erkrank d Drüsen und inn S kretion Wien 1937 — JORES A Klinische Endokrin lo_ie Berlin Springer 1939 — JORES A Hdb d inn Med 4 Aufl Bd VIII 1 Tel S 1ff (19 5)
KENDALL S C J Amer Med Assoc 64 ?04_ (1915) — J of Biol Chem 43 149 (19 0) Industr Engin Chem 1 5?5 (1925) — KESTNER O LIEBESCHUTZ PLAUT u SCHADOW Klin Wschr 19 6 1646 — KOHLER J Amer M d Assoc 91 1457 (19 8)
LAUTER K u JENKE Dtsch Arch klin Med 146 3_3 (1925) — LIEBESNY P Med Klin 1? 6 8 — LOFFLER W Z klin M d S 80 (1919) — LOHR u WILMANNS Verh dt ch Ges inn M d _93 (1937)
MAGNUS LEVY A B rl klin Wschr 1895 Nr 30 — Z klin Med 33 _69 (1897) — VON NOORDENS Hdb d Pathol d Stffw ? Aufl 2 Bd 3 Berlin Hirschwald 1907 — MARINE and BAUMANN Amer J Physiol 61 326 349 (19) — J Metab Res arch 1 1 777 (19 ?) — MARTINI I Dtsch med Wschr 1955 1656 — MARX H Innere Sekretion Hdb d Inn Med 3 Aufl Bd VI/ S 1 (1941) — MEANS J H The thyroid and its diseases 2 ed Philadelphia London Montreal Lippincott 1948 — MOEBIUS Die BASEDOWS he Krankheit NOTHNAGELS Hdb 2 Aufl 2 (1906) — MÖLLER Acta med scand (Stockh.) Suppl 21 1 (1927) — MULLER FR Dtsch Arch klin Med 51 335 (1893)
PLUMMER H S and W M BOOTHBY Amer J Physiol 55 ?95 (19 1) — PLUMMER H S J Amer Med Assoc ? 243 (19_1) — Oxford Med rewritten 3 85_ (19_3)
PEAD Arch Int M d 34 553 (1924)
SCHITTENHELM A zit bei EPPINGER — SCHITTENHELM A u EISSLER Klin Wschr 193 9 109? — Z exper Med 86 2 5 290 (1933) — SHAFFER Amer J Phys ol 23 1 (1908)
THADDELS Z klin Med 110 611 (1929) — TRENDELENBURG P Die Hormone Bd I (19 9) Band II (1934) Berlin Springer
WARREN Clifton M d Bull. 15 161 (19 9) — WINKLER A W Disorders of the Thyroid Gland in DUNCANS Di ases of metabolism 2 ed S 896 Philadelphia and London W B Saunders and Co 1947

Anomal en des Gesamtstoffw chs ls bei afebril n Blut und Drusenerkra kung n

BRÉZA J v Arch exper Path u Pharmakol 11 ?40 (19_6)
CURSCHMANN H u BACHMANN Dtsch Arch klin Med. 15 _80 (19 6)
GRAFE E Dtsch Arch klin Med 10 406 (1911) 118 148 (1915) — Klin Wschr 19?? 6 2

HEILMEYER L u H BEGEMANN Die Blutkrankheit in Hdb d inn Med 4 Aufl Bd 2 (1951)
KRAUS F u CHVOSTEK Wien med Wschr 1891 33 — Z klin Med 2? 449 (1897)
LAUTER O u JENKE Dtsch Arch klin Med 146 323 (1925)
MEYER u E DU BOIS Arch Int Med 17 905 (1916) —MORAWITZ P u J PRATT Munch med Wschr 1908 35 — Arch exper Path u Pharmakol 60 289 (1909)
PETTENKOFER M u C VOIT Z Biol 5 319 (1869)
RIDDLE and STURGIS Arch Int Med 39 255 (1927) — ROSENQVIST Z klin Med 49 193 (1903)
STRIECK F u N MULHOLLAND Dtsch Arch klin Med 16? (1928)
TOPPER Acta paediatr (Stockh) 16 189 (1933)
WARBURG O Z physiol Chem 59 112 (1909) — WETZEL Anat Anz 53 (1920)

Anomalien des Gesamtstoffwechsels bei nichtinfektiosen Lungen und Kreislaufkrankheiten

BAUER H Verh dtsch Ges inn Med S 148 (1927) — BLUMGART LEVINE and BERLIN Arch Int Med 51 866 (1933) — BOHNENKAMP H Munch med Wschr 19?7 175
CASPARI W OPPENH Hdb d Bioch 2 Aufl S 636 (1925)
EPPINGER H F KIRCH u H SCHWARZ Das Versagen des Kreislaufs Berlin Springer 1927
FRAENKEL A Virchows Arch 67 2?3 (1876)
GROLLMANN Amer J Physiol 89 366 (1929)
LILJESTRAND Skand Arch Physiol 35 199 (1918) — LOEWY A Stoffwechsel d Organe OPPENH Hdb d Bioch 2 Aufl Bd 6 69 (1924)
MASTER J Amer Med Assoc 105 337 (1935)
PEABODY MEYER and E DU BOIS Arch Int Med 17 980 (1916) — PEABODY WENTWORTH and BARKER Arch Int Med 20 468 (1917)
SENATOR H Virchows Arch 42 1 (1868) — Z Biol 50 163 (1908)
WEIZSACKER V v Stoffwechsel u Warmebildung d Herzens Hdb d norm u path Physiol 2 14 (1926)

Anomalien des Gesamtstoffwechsels bei Nierenkrankheiten

BRÖCKER u KEMPMANN Munch med Wschr 1930 8
CSERNA ST u G KELEMEN Biochem Z 53 41 (1913)
DURR R Z exper Med 46 573 (1925)
EPSTEIN u LANDE Arch Int Med 30 563 (1922)
LINDER HILLER and D VAN SLYKE J Clin Invest 1 247 (1925)
STAUDER and PECKHAM Arch Int Med 25 241 (1920)
TANGL F Biochem Z 34 1 (1911) 53 36 (1913)

Anomalien des Gesamtstoffwechsels bei hepatolienalen Erkrankungen

AUB J C u J H MEANS Arch Int Med 28 173 (1921)
BIERENS DE HAAN Über den Stoffwechsel bei der Lebercirrhose Inaug Diss Leyden ref MALYS Jahrb 2? 583 (1897)
EPPINGER H u E RANZI Die hepatolienalen Erkrankungen Enzyclop d klin Med. Berlin Springer 1920
GRAFE E Dtsch Arch klin Med 139 354 (1920)
LIEBESNY u SCHWARZ Wien klin Wschr 1922 882
PETTIG K Arch exper Path u Pharmakol 76 345 (1914)
SCHWERINER Berl klin Wschr 1920 1199
TOMKINS E H H H BRITTINGHAM and C H DRINKER Arch Int Med 23 44 (1919)
UMBER F Z klin Med 55 289 (1904) — Munch med Wschr 1912 Nr 27

Anomalien des Gesamtstoffwechsels bei malignen Tumoren

BAUER K H Das Krebsproblem Einführung in die allgemeine Geschwulstlehre Berlin Gottingen Heidelberg Springer 1949
CHISHOLM P A J of Path 15 192 (1910) — COHNHEIM O u E VON DUNGERN Festschr d Eppend Krankenh. S 33 Hamburg Voss 1914
GRAFE E Klin Wschr 1922 62
KLEMPERER O Z klin Med 16 550 (1889)

LAUTER u JENKE Dtsch Arch klin Med 146 331 (19 5)
MASON Canad Med Assoc 19 691 (19 8) — MÜLLER F Z klin Med 16 496 (1889)
STRIECK F u H B MULHOLLAND Dtsch Arch klin M d. 16 ol (19 8)
WALLENSTEINER E Dtsch Arch klin Med 116 145 (1914) — WARBURG O Referat 5 Kongr d r Ges fur Verd u Stoffwechselkrankheiten Verh 271 (19 6)

Anomalien des Gesamtstoffwechsels bei psychischen Vorgangen

ALEXANDER F G u H CSERNA Biochem Z 53 100 (1913) — AUB J C J Amer Med Asso 9 9 (1922)
BASS Z B ol 18 161 (1923) — BENEDICT F G Carnegie Ins of Washington Publ 203 343 (1915) — BENEDICT F G u F BENEDICT Carnegie Inst of Washington Public 446 83 (1933) — BENEDICT F G Am r J Physiol 110 521 (193) — BETHE A All gemeine Anatomie u Physiol des Nervensystems Leipzig 1903 — BORNSTEIN A Mschr Psychiatr 26 393 (1908) — BORNSTEIN A u STROMANN Arch f Psychiatr 47 104 (1910)
CANNON Bodily Changes in Pain Hunger Fear and Rage New York Appeton 1915 — CHLOPIN u OKUNEWSKIS Arch f Hyg 91 317 (1924) — CRINIS M DE Z Neur 99 218 (192)
DAMON A and LE GRAND Arch of Neur 28 (193)
ERNST P Pathol Anat herg von L ASCHOFF 2 395 (1919)
FISCHER S Klin Wschr 19 1987 — Z N ur 147 (1933)
GAYDA Arch di Fisiol 12 23 (1914) — GRAFE E Dtsch Arch klin Med 10 15 (1911) — Der Stoffwechsel bei psychis h n Erkrankungen Hdb d norm u path Phys 499 (1928) — GRAFE E u O TRAUMANN Z Neur Orig 69 37 (1920) — GRAFE F u K MAIER Z Neur Orig 86 247 (1923) — GRAFE E u F GRÜNTHAL Klin Wschr 19 3 1013 — GRÜNTHAL E N MULHOLLAND u F STRIECK (unter GRAFE) Arch exper Path u Pharmakol 11 3 (19 9)
JUNGBLOED J u B W GRUTTERINK Nederl Tijds hr Geneesk 1943 6
KAUFFMANN M Beiträge zur Path d Stoffw bei Psychosen 2 T Jena Fischer 1910 — KESTNER O u H W KNIPPING Klin Wschr 19 3 1353
LANDIS Amer J Physiol 4 183 (19)
OSMOROKOFF Der Stoffwechsel bei manisch depress Irresein Dissert Petersburg 1909
PEKITY I Die Bioch d Zentralnervens i OPPENHEIMERS Hdb d B och 2 Aufl (1909) — Erkrank. d. Nervensystems 4 147 (1910) — Ergänz. Bd 3 266 (1936) — PUCCA A Riv Psi ol 33 98 (1937)
ROSENBLUM Arbeit physiologie 6 14 (1932) — FOWLES and LATRICK J Exper Physiol 1 847 (1934)
SAFFIDI V Biochem Z 29 94 (1910) — SCHILL E Z Neur 0 202 (1921) — SEGAL BINSWANGER and STROUSE Arch Int Med 41 804 (1923) — SPECK Arch exper Path u Pharmakol 15 81 (188)
TALBOT F B Physiologic Rev 5 477 (19 5) — Amer J Dis Childr 16 39 (1918)
WARBURG O K POSENER u E NEGELEIN Biochem Z 1 309 (19 4) — WINTERSTEIN H Münch. med. Ws hr 1918 1312
ZIEGLER and LEVINE Amer J Med Sci 169 68 (1925) — ZECKEL u POSTHUMUS Schw iz Arch Neur 33 (1934)

II Die Erkrankungen des Fettstoffwechsels

Wenn man bedenkt wie enorm kompliziert der Aufbau Abbau und Umbau der Fette ist wieviel Stadien dabei durchlaufen werden müssen und welche Zahl von Fermenten Vitaminen Hormonen und Nerveneinflüssen notwendig sind um den normalen Ablauf des Stoffwechsels auf diesem Gebiete zu garantieren so ist man erstaunt daß es nur so wenige Fettum atzkrankheiten gibt und diese z T sehr selten sind Sie beschranken sich auf die Fettsucht die sehr viel seltenere Magersucht und die ganz besonders seltenen Lipoidosen Während die Fettleibigkeit eine wohl definierte leicht erkennbare Krankheit ist stellt die Magersucht einen eigenartigen Sonderfall d r allgemeinen Magerkeit dar Die Lipoidosen schließlich sind Speicherkrankheiten einzelner normaler Lipoide

In allen Fallen handelt es sich fast ausschließlich um quantitative Abweichungen von der Norm nicht etwa wie bei Diabetes mellitus um tiefgreifende qualitative Storungen

1 Einleitendes

a) Anatomie und Physiologie des Fettgewebes

Das *Fettgewebe* ist eine besondere Form des aus dem Mesoderm Mesenchym sich entwickelnden Bindegewebes Im 4 Embryonalmonate treten hier in einzelnen Zellen die ersten feinen Fettkornchen auf Sie vergroßern und vermehren sich und schmelzen dann zu Fett Tropfen zusammen Der Kern ruckt dabei an die Peripherie und die Bindegewebszelle wird damit zur Fettzelle Das Fettgewebe ist sehr inert und beteiligt sich selbst bei Krankheiten außer Über und Unterernahrung hochstens ausnahmsweise an dem Allgemeingeschehen im Organismus obwohl es reich an Wanderzellen ist Der Fettkorper der abgemagerten Ratte verliert rasch sein Fett Werden seine leeren Fettzellen transplantiert so konnen sich besonders in der Bauchwand große lipomartige Wucherungen bilden die bis zum 500fachen des Transplantates betragen konnen (HAUSBERGER) Fett kommt aber nicht nur im eigentlichen Fettgewebe sondern fein verteilt in Kornchen und Tropfchenform in den Zellen fast aller anderen Korpergewebe vor besonders in drusigen Organen vor allem der Leber selbst in Muskulatur und Knorpelzellen sowie Leukocyten

Die von einer Membran umschlossene Fettzelle ist reich mit Capillaren und Nervenfasern (STOHR) versorgt und steht damit in nachster Beziehung und Abhangigkeit sowohl vom Gefaß wie vom Nervensystem

Die nervose Versorgung geschieht durch vegetative Nerven Wie das geschieht ist noch sehr umstritten BOEKE REISER SUNDER PLASMANN und vor allem STOHR nehmen ein feinstes neurofibrillares Netzwerk ein sogenanntes Terminal Reticulum an das die Zellen der Erfolgsorgane oft wie ein Schleier umhullt und haufig mit zarten Auslaufern in das Plasma der versorgten Zellen hinein versenkt ist Infolgedessen kann von einer scharfen Trennung zwischen Bindegewebe und Nervensystem keine Rede sein beide Gewebsarten scheinen in der Grundsubstanz des Bindegewebes kontinuierlich ineinander uberzufließen (STOHR)

Ob dieses Terminalreticulum tatsachlich aus feinen Nervenfasern besteht ist aber noch sehr fraglich Dagegen spricht daß es auch mit der Silbercarbonatmethode von PIO HORTEGA die keine Nervenfasern farbt zur Darstellung kommt und andererseits mit der CAJALschen Methode die nur Nervenfasern farbt nicht gefunden wird (NONIDEZ) Auch E HERZOG lehnt auf Grund neuester Arbeiten von DE CASTRO u a (Lit bei HERZOG) in einer 1948 erschienenen Arbeit die nervose Natur des Terminalreticulum ab

Der Streit der Histologen ist fur den Kliniker nur von untergeordnetem Interesse Fur uns genugt es zu wissen daß das Fettgewebe reichlich mit vegetativen Nerven versorgt ist

Die Fettlappchen oder Fettverbande des sogenannten weißen Fettes bestehen aus Konglomeraten dieser stark lichtbrechenden weißlich gelben Fettzellen Sie machen die Hauptmasse des Korperfettes aus und sind in kleineren oder großeren Anhaufungen vor allem im Unterhautgewebe im Netz am Darm um die Nieren im Mediastinum um die serosen Haute in den Augenhohlen im Gesicht und im Knochenmark abgelagert Das sogenannte braune Fett aus braunlichen mehrfach gekammerten Zellen findet sich meist scharfer abgegrenzt vor allem in der Nachbarschaft des Magendarmkanals und mancher großen Gefaße Bei Fettschwund schrumpfen entweder die Zellen unter Verlust ihres Inhaltes oder sie

behalten unter Aufnahme einer serösen Flüssigkeit ihr Volumen, wie wir es vor allem bei erfolgreichen Entfettungskuren sehen. Auch entzündliche Atrophien *infolge von Neubildungen* von der Zellmembran aus sind beschrieben worden.

Das neugeborene Kind hat sowohl subcutan wie retroperitoneal ein gutes Fettpolster, das in den ersten Lebensjahren zum großen Teil verschwindet. Um das 10. Lebensjahr stellt sich dann *allmählich, am ausgesprochensten beim Mädchen,* die für den Erwachsenen charakteristische starke Fettablagerung an Gesäß, Hüften, Oberschenkeln und Bauch ein. Sie ist bei der Frau schon normalerweise stärker entwickelt als beim Manne und hat auch eine stärkere Neigung, sich zu vergrößern.

Nach VOIT macht das Fettgewebe beim normalgestalteten gesunden Manne 18% des Körpergewichtes aus. BISCHOFF gibt Schwankungen zwischen 14—25% an. Neueste Analysen von KEYS u. BROZEK (1953) finden als Durchschnitt 14%, wobei die Zahlen mit dem Alter ansteigen, bei Männern von 9,9% im 21. Lebensjahre auf 25,2% *im 55. Jahre; die entsprechenden Zahlen bei Frauen sind* 26,1 bis 38,5%. Bei den genannten Zahlen handelt es sich nicht etwa um reines Fett. Die Werte dafür liegen viel tiefer. Das Fettgewebe enthält aber stets *Wasser* in wechselnden Mengen. C. VON VOIT gib 30% Wassergehalt des Fettes an. *Diese Zahl* ist wohl zu hoch. BOZENRAD (unter MORITZ) fand für seine 21 Fälle, die bis auf 4 *nur Frauen betrafen, Schwankungen in den weiten Grenzen von* 7—46%, SCHIRMER sogar von 5—71%. Mittelwerte waren für Magere 28,2%, für Fette 13,2%. Als Durchschnitt kann man für den gesunden, normal großen und normal gebauten Menschen wohl etwa 20% rechnen, während der Gesamtorganismus etwa 60—70% Wasser enthält. Bestimmungen der Fettmenge im Einzelfalle etwa über das spezifische Gewicht sind sehr schwierig und ungenau.

Fettstärke und Fettverteilung sind bei den einzelnen Völkern und Rassen sehr verschieden und hängen z. T. auch von der jeweiligen Mode und dem herrschenden Schönheitsideal ab. Bekannt ist der Fettsteiß der Hottentottenfrauen. Auch das *Lebensalter* sind von Einfluß. Mit zunehmendem Alter *nimmt* bei vielen Menschen, besonders bei Frauen, die Fettablagerung zu, während andere und die meisten Tiere abmagern, so daß immer wieder der Verdacht auf ein beginnendes Carcinom auftaucht. Diese Gewichtsabnahme ist angesichts der sinkenden allgemeinen Leistungsfähigkeit eine sehr günstige Selbststeuerung des Organismus.

Das Fett hat im Körper 4 große *Aufgaben* zu erfüllen: 1. Energie zu entwickeln, 2. Vorratssubstanz zu sein, 3. Stütze und Polster zu liefern und 4. Wärmeschutz zu geben. Für die 1. Aufgabe ist es wegen seines hohen Brennwertes von 9,3 Cal pro 1 g besonders geeignet. Schon 50 g genügen, um etwa ein Viertel des gesamten Calorienbedarfs beim normalen Menschen zu decken.

Der Calorienspeicher im Fettgewebe ist sehr beträchtlich. GLATZEL [(Z) S. 452] hat auf Grund *der oben genannten Zahlen von* VOIT *berechnet,* daß rund 80000 Cal in den Fettlagern für Notzeiten zur Verfügung stehen. Das entspricht dem Gesamtbedarf eines Menschen von 70 kg für etwa einen Monat.

An vielen Stellen, die dem Drucke besonders ausgesetzt sind, wie Gesäß, Handflächen und Fußsohlen, z. T. auch Beugeseiten der Gelenke oder Organe, die zum Schutze gegen Zug besonderer Polsterung bedürfen, wie Nieren und Därme, ist es besonders reichlich vertreten. Wie wichtig es da ist, zeigt sich oft erst in Zeiten des Schwindens, wie beim ren mobilis und der Enteroptose.

Für den Wärmeschutz, den es der gesamten Körperoberfläche verleiht, ist Fett besonders geeignet wegen seiner schlechten Wärmeleitfähigkeit, die 3mal so schlecht ist wie die des Wassers. Sie steigt allerdings mit dem Wassergehalt und der Stärke der Durchblutung, Variationen, die für die physikalische Wärmeregulation von Bedeutung sind. Die spezifische Wärme des Fettgewebes ist merkwürdigerweise größer als diejenige des reinen Fettes.

b) Der normale Fettstoffwechsel

Chemisch zerfallen wie schon fruher ausgefuhrt die Fette in Neutralfette Wachse und Lipoide Die mittlere Gruppe scheidet fur den Menschen und fast alle Saugetiere aus Die Neutralfette sind Glycerinester hoherer Fettsauren vor allem solche mit *gerader* Zahl der Kohlenstoffketten wie Stearinsaure ($C_{18}H_{36}O$) Palmitinsaure ($C_{16}H_{32}O$) und Oleinsaure ($C_{18}H_{34}O_2$) Die letztere ist ebenso wie Linolsaure ($C_{18}H_{32}O$) mit zwei Doppelbindungen die Linolensaure ($C_{18}H_{30}O_2$) dreifach ungesattigt Auch eine Reihe anderer gesattigter und ungesattigter Fettsauren kommen im Korper vor oder lassen sich nach Verfutterung einlagern Nach HILDITCH sind alle Fettsauren die mehr als ein Drittel der gesamten Fettsauren bilden in jedem Triglyceridmolekul enthalten Von den Lipoiden wird am besten erst im Zusammenhang mit ihren Speicherformen den Lipoidosen die Rede sein

Zum kleinsten Teil im Magen hauptsachlich aber im Darme erfolgt die *Zerlegung* der Neutralfette durch Lipasen in Glycerin und Fettsauren Die Verbindungen mit Gallensauren wie schon PFLUGER [Lit bei K LANG (Z) S 255] feststellte ermoglicht ihre Aufsaugung durch die Darmwand Diese bisher allgemein akzeptierte Auffassung erfahrt aber durch neuere Untersuchungen mindestens eine erhebliche Einschrankung denn mit Deuterium markierte Fettsauren werden auch bei komplettem Galleabschluß vollig resorbiert Das Fakalfett enthalt nichts mehr davon so daß angenommen werden muß daß dies von der Darmwand ausgeschieden wird (SCHOENHEIMER u Mitarb SHAPIRO RITTENBERG) In der Darmwand erfolgt wie bei den Kohlenhydraten wahrscheinlich ein Phosphorylierungsprozeß durch intermediare Phosphatidsynthese vermutlich in Bindung an Glycerinphosphorsaure (VERZÁR u Mitarb u a) Dafur spricht das gleichzeitige Ansteigen von Fett und Phosphatspiegel im Blute bei Fettverdauung ferner die Phosphatbildung unter Verwendung von P32 in der Darmwand (CHAIKOFF u SILVERSMIT) Wahrscheinlich sind Phosphatide sogar eine wichtige Transportform der Neutralfette Wichtiger als die noch umstrittene Phosphorylierung scheint fur die Resorption die Bildung feinster Emulsionen zu sein da dann sogar emulgiertes Paraffin resorbiert werden kann (FRAZER u Mitarb) sicher aber unaufgespaltenes Fett

Die Transportwege sind ausschließlich die mesenterialen Lymphbahnen die in den Ductus thoracicus einmunden Neuere Isotopenversuche haben das mit Sicherheit erwiesen Am Ductusende erst erfolgt der Eintritt ins Blut so daß auch die Leber erst indirekt Fett zugefuhrt erhalt [Lit bei K LANG (Z)] Der Resorptionsverlust betragt bei mittleren Mengen und normalem Galleflu ß etwa 10% Fett findet sich im Kot auch bei fettfreier Ernahrung in Mengen von 3 g und mehr (HEUPKE) Es stammt wohl z T aus der Galle z T aus der Sekretion von Darmdrusen Der Fettgehalt des Blutes betragt nuchtern fur das Gesamtfett 0 5—0 7 mg % fur Neutralfett etwa die Halfte Je nach Menge des Nahrungsfettes kommt es zu Steigerungen bis 0 8% bzw fur das Neutralfett sogar von 0 50 mg % Stets sind bei den Steigerungen die gewohnlich nach 2 Std einsetzen nach 3—6 Std ihren Hohepunkt erreichen und nach 8—20 Std abgeklungen sind auch die Lipoide beteiligt

Gleichzeitig steigt auch die Serumlipase an und merkwurdigerweise auch der Blutzucker was als Argument fur die Zuckerbildung aus Fett zum mindesten der Glycerinkomponente verwandt wird

Die *Ablagerung* erfolgt in den Depots des Fettgewebes fur ungesattigte Fettsauren leichter als fur gesattigte und fur niedrigere erst nach Synthese zu hoheren Die Aviditat des Fettgewebes ist so groß und so weitgehend unabhangig von der

Fettzufuhr daß SCHOENHEIMER u Mitarb mit der Deuteriummethode bei einer Kost die nur 1% Fett enthielt von dieser kleinen Menge mehr als 47% in den Fettdepots nachweisen konnten Nur ein sehr kleiner Teil des Nahrungsfettes geht in die Leber Der Fettgehalt steht hier in umgekehrtem Verhaltnisse zum Glykogengehalt Nur bei der Mast von Gansen kann er manchmal bis zu 50% hinaufgetrieben werden Da wo wir beim Menschen großere Mengen von Fett in der Leber finden handelt es sich fast stets um Transportfett aus den Fettdepots bei sinkendem Glykogengehalt

Die Fettzellen enthalten außer Neutralfetten und Lipoiden die zum Auf und Abbau wichtigsten Fermente wie Lipasen Dehydrasen welche gesattigte Fettsauren in ungesattigte verwandeln Phosphorylasen fur die Glykogenbildung aus Zucker uber den Coriester Phosphatasen Oxydasen und glykolytische Fermente sowie Carotinoide (ZECHMEISTER) was fur die Bedeutung des Vitamins A fur die Fettbildung vielleicht auch Fettverbrennung spricht

Fettbildner sind auch die Kohlenhydrate und Eiweiß und zwar ganz vorwiegend im Fettgewebe selbst Es sind das Prozesse die offenbar dauernd vor sich gehen wenn Überschusse an diesen Nahrstoffen zur Resorption kommen Besonders gilt das fur die Kohlenhydrate Es ist sehr interessant daß DE WITT STETTEN jr u Mitarb fanden daß schweres Wasser (Deuterium) das in verfutterte Kohlenhydrate eingebaut war bei einer eben ausreichenden Kohlenhydratkost bei Ratten nur zu 3% im Glykogen aber zu 30% im Fett sich nachweisen ließ Der Rest war oxydiert worden

Die Starke der Umwandlung der Kohlenhydrate in Fette laßt sich aus der Hohe des RQ (respiratorischer Quotient $\frac{CO_2}{O_2}$) erschen Da die ersteren erheblich mehr O_2 enthalten als die letzteren so muß der Quotient uber 1 0 den Wert reiner Kohlenhydratverbrennung ansteigen Bei der Mastung von Tieren besonders Gansen wurden Werte von 1 38 (BLEIBTREU) bis 1 54 (WIERZUCHOWSKI LING) beim Menschen bis 1 20 (GRAFE) gefunden 1 l CO_2 oberhalb eines RQ von 1 0 entspricht 0 803 Cal 1 g CO_2 Überschuß einer Fettbildung von 0 99 g (LUSK) Fugt man diese Berechnung in die Bestimmung der errechneten Calorienproduktion ein so decken sich indirekte und direkte Calorien innerhalb der Fehlerquellen vollig Auch unterhalb eines Nichteiweißquotienten von 1 0 finden bei kohlenhydratreicher Nahrung Fettbildungen aus Zucker statt Sie sind aber anscheinend so geringfugig daß sie durch Vergleich der direkten und indirekten Calorimetrie nicht sicher gefaßt werden konnen

Unter der Annahme daß aus 9 Molekulen Glucose 2 Molekule Stearinsaure entstehen konnen hat MAGNUS LEVY folgende Umwandlungsgleichung aufgestellt 282 5 g Glucose = 100 g Fett + 48 1 g H O + 1 4 g H_2 + 133 g CO_2

Eine ahnliche von BLEIBTREU die LUSK etwas umgestaltete mit 270 06 g Zucker wurde schon S 11 erwahnt Beide weichen nur um 12 5 g voneinander ab und es ist schwer zu sagen welches die exaktere ist Der Umwandlungsprozeß verlauft exotherm mit einem Warmeverlust von 4 2% des Kh Brennwertes (LUSK)

Wahrend unveranderter Zucker im Fettgewebe nur in kleinen Mengen nachzuweisen ist kann sich bei starker Überernahrung mit Kohlenhydraten beim Tiere die Stapelform das Glykogen in recht betrachtlichen Mengen dort ansammeln [zahlreiche Untersuchungen zit bei GLATZEL (Z)] Daneben sind auch Brenztraubensaure und Acetaldehyd mit ihren C Ketten gefunden worden (WERTHEIMER HOFFMANN) dagegen merkwurdigerweise nie Fettsauren mit C_4 C_{14} C Atomen Die gespeicherten Glykogenmengen sind nicht notwendig Bildungsmaterial fur Fette sondern konnen auch Depot fur die Bedurfnisse des Kohlen

hydratstoffwechsels wie in der Leber sein, die ihren Glykogengehalt nicht über 18% (SCHÖNDORFF) hinaussteigern kann, das Gesamttier nicht über 3,7% (SCHÖNDORFF), der Muskel vermag Glykogen in nennenswerten Mengen (über 1—2%) überhaupt nicht zu speichern.

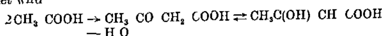
Fett kann auch aus Eiweiß gebildet werden. PFLÜGER u. a. hatten das früher im Gegensatz zu VOIT u. PETTENKOFER geleugnet. Da die Zuckerbildung aus Eiweiß ebenso wie die Fettbildung aus Zucker schon lange bewiesen war, so mußte ja auch eine Fettbildung aus Eiweiß möglich sein. Ob es dazu tatsächlich kommt, ist seit PETTENKOFER u. VOIT, die sogar das abgelagerte Fett in erster Linie auf das Nahrungseiweiß zurückführten, viel diskutiert worden [Lit. bei LUSK und JOST (Z)]. Der sichere Beweis gelang erst LUSK u. Mitarb. durch direkte und indirekte Calorimetrie bei Fütterung enormer Eiweißmengen (1200 g Fleisch bei einem Hunde von 10 kg Gewicht). Dabei stieg R.Q. von dem Eiweißwert von 0,802 auf 0,842, was nur zu 40—50% durch Zuckerbildung aus Eiweiß bedingt war. Es fragte sich nur, ob dabei immer der indirekte Weg über das Kohlenhydrat vom Organismus beschritten wird oder ob eine direkte Bildung möglich ist. Diese Frage ist auch heute noch nicht spruchreif, wenn auch verschiedene Wege theoretisch möglich sind. Sicher ist, daß anscheinend nur solche Aminosäuren nach ihrer Desaminierung in Fett übergehen können, die wie Glykokoll, Alanin, Cystein u. a. Zuckerbildner sind. Die ketogenen, für deren Umwandlung auch Wege denkbar wären, können es höchstwahrscheinlich nicht. Die Jodzahl des abgelagerten Fettes nach starker Eiweißfütterung ist die gleiche wie bei Kohlenhydratüberernährung. Der Umbau der Aminosäuren zu Fettsäuren und Glycerin geschieht nach Desaminierung über die entsprechenden Ketosäuren. Die hier eingeschlagenen Wege sind je nach der Art der Aminosäuren ganz verschieden und z. T. noch ungeklärt. Was darüber bekannt ist oder sich vermuten läßt, berichten JOST (Z) und KUHNAU (Z) sowie LANG (Z).

Verteilung. Fette finden sich nicht nur im Fettgewebe und in der Leber, sondern überall im Organismus, vielleicht sogar in jeder Zelle. Sicher gilt das für die *Lipoide*. Bei der schweren Löslichkeit der Fette ist das erstaunlich, aber es wird ermöglicht durch Übergang in hydrophile Phosphatide und vielleicht Cerebroside sowie Komplexbildungen mit Eiweiß. Im Serumeiweiß sind solche Protein-Lipoide-Komplexe durch MACHEBOEUF nachgewiesen. *Begünstigt wird die Fettverteilung weiter durch* lipotrope Substanzen wie Cholin, Methionin und Inosit, vielleicht auch durch das Lipocaic des Pankreas von EILERT u. DRAGSTEDT.

Neueste Isotopenversuche mit isotopem N^{15} und P^{32} ergaben, daß Cholin die Überführung der Leberfette in die *Transportform der cholinhaltigen Phospholipoide* beschleunigt (DE WITT STETTEN u. Mitarb. sowie CHAIKOFF u. Mitarb.).

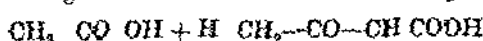
Auch andere neuere Isotopenversuche sprechen dafür, daß tatsächlich die Phosphatide die Transportform der Fettsäuren sind (CHAIKOFF u. Mitarb.).

Die hochmolekularen Fettsäuren können aber auch abgesehen von Kohlenhydraten und Aminosäuren sogar aus Essigsäure durch Kondensation gebildet werden. RITTENBERG u. BLOCH verfütterten isotope Essigsäure $CH_3C^{13}OOH$ und fanden sie alternierend $CH_2 \cdot C^{13}H \cdot CH_2 \cdot C^{13}H = \ldots CH \cdot C^{13}OOH$ im Fett wieder. Die Methylgruppe eines *Essigsäuremoleküls hat sich also mit der Carbonyl*gruppe des benachbarten Essigsäuremoleküls zur Fettsäure kondensiert. Es handelt sich dabei nicht um eine Aldolkondensation, sondern um eine Art CLAISEN-Kondensation, bei der zunächst Acetessigsäure oder deren Enolformel *gebildet wird:*



$$2\,CH_3 \cdot COOH \rightarrow CH_3 \cdot CO \cdot CH_2 \cdot COOH \rightleftarrows CH_3C(OH) : CH \cdot COOH$$
$$- H_2O$$

Durch die β Ketogruppe wird die Methylgruppe aktiviert indem durch H_2O Austritt 1 Molekul Essigsaure sich mit 1 Molekul Acetessigsaure verbindet



$$CH_3 \cdot CO \cdot OH + H \cdot CH_2-CO-CH \cdot COOH$$

Durch weitere *Kondensation* wird dann die Kette an dem dem Carboxyl ab gekehrten Ende um jedesmal 2 weitere Glieder verlangert HAUROWITZ spricht in seinem zusammenfassenden Bericht nicht mit Unrecht von einer umgekehrten β Oxydation Da nach SCHOENHEIMER u RITTENBERG aus Palmitinsaure auch Stearinsaure entstehen kann und Laurin und Myristinsaure (C_{12} u C_{14}) sich in Palmitin und Stearinsaure umwandeln *konnen so sind Fettsaureentstehung und Fettsaureumbau im Organismus dauernd in Fluß* und es bildet sich je nach den Bedurfnissen des Organismus am wertvollsten Reserve und Calorienstoff ein *sehr zweckmaßiges* labiles Gleichgewicht heraus Selbst bei starkster Inanition werden noch Fettsauren gebildet (STETTEN) Die einfachen ungesattigten im Korper neugebildeten Fettsauren wie Ölsaure entstehen aus den gesattigten durch Dehydrierung (STETTEN u Mitarb) Doppelt und mehrfach ungesattigte Fettsauren (Linolsaure Linolensaure Arachidonsaure usw) konnen im Korper *nicht gebildet werden und mussen daher in der Nahrung zugefuhrt werden* wenigstens bei Tieren Ihre Bedeutung beim Menschen ist noch nicht genugend bekannt

Auch Brenztraubensaure kann nach vorheriger oxydativer Decarboxylierung Ausgangsmaterial fur eine Fettsauresynthese sein Immer scheint dieser Weg bei *der Bildung* von Fett aus Kh beschritten zu werden

Es scheint daß jede Korperzelle die Fettsauresynthese vollziehen kann In starkstem Maße tun das Leber und Darmschleimhaut Auch die Synthese in der Lunge ist recht erheblich (G POPJAK u M L BEECKMANS)

Die *Einschmelzung des Fettgewebes* ist auf zweierlei Wegen moglich entweder durch Abtransport oder durch Verbrennung in loco Letzteres geschieht wohl nur in hochst geringem Umfange da die Fettzellen nur eine minimale Menge von Protoplasma besitzen und daher im WARBURGschen Apparate nur $^1/_{235}$ des O_2 Verbrauchs des Muskels oder $^1/_{81}$ desjenigen der Leber besitzen (FUSKA OESTREICHER) Fettarme Zellen atmen naturlich viel intensiver Da ihr RQ bei 0 75 liegt ist eine gewisse Fettverbrennung wohl sicher Ebenso scheint die Fettzelle uber die dazu erforderlichen *Fermente* zu verfugen

Das Fett wird mobilisiert wenn es aus energetischen Grunden benotigt wird vor allem bei Hunger und Unterernahrung und vielleicht auch physiologisch in den letzten Nachtstunden

Wie das Signal zur Mobilisierung gegeben wird ob durch Hypoglykamie oder hormonal oder zentralnervos ist vorlaufig noch ungeklart Die erste Moglichkeit hat m E die geringste Wahrscheinlichkeit da Hypoglykamien im allgemeinen nicht von Hyperlipamien begleitet werden Der erste Schritt zum Abtransport ist *wahrscheinlich die Aktivierung der Phosphatase der Fettgewebszellen* da heute allgemein angenommen wird daß nur phosphorylierte Fette transportfahig sind Der 2 Akt ist der Anstieg des Blutfettes eine alimentare Hyperlipamie in umgekehrter Stromrichtung wie nach reichlicher Fettzufuhr Auf das Vorkommen und die Bedeutung einer Hyperlipamie sonst kann hier nicht eingegangen werden (vgl dazu die Zusammenfassung von M BÜRGER)

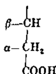
Hauptreiseziel ist auf dem Umwege uber die Lungen und durch die A hepatica die Leber Nach MERTENS u REIN sollen sogar 20% der Oxydationen in den Lungen erfolgen konnen Wohl jede Korperzelle *kann in kleinen Mengen Fett verbrennen* oder umwandeln Sicher gibt es wohl eine Fettverbrennung in Muskulatur Magen

darmwand Niere und Hoden Zum Teil mag dabei wie im Muskel der Weg uber intermediare Kohlenhydratbildung beschritten werden

Abbau der Fette Das Schicksal der einen Komponente der Fette des Glycerins ist noch weitgehend ungeklart Sicher geht es z T uber Glucose in Glykogen uber wie der Diabetiker zeigt Bei Leberdurchblutung mit Glycerin entsteht Milchsaure Die Zwischenprodukte beider Wege sind vorlaufig noch unbekannt bzw umstritten

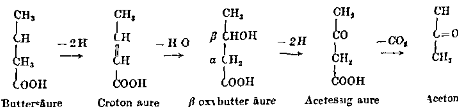
LEATHES u HAPBLEY hatten 1909 angenommen daß die erste Vorbereitung des Fettsaureabbaues in der Leber in einer Einlagerung von Doppelbindungen bestande Diese sogenannte Desaturationstheorie wurde fruher fast allgemein akzeptiert laßt sich aber heute nicht mehr aufrechterhalten [vgl dazu KUHNAU (Z)] Sehr wohl aber ist es moglich daß der β Oxydation eine Dehydrierung in α—β Stellung mit Doppelbindung an dieser Stelle vorausgeht

Als Hauptabbauweg ist heute die beruhmte β Oxydation von KNOOP (1904) sichergestellt Nach dieser heute allgemein anerkannten Theorie setzt die Oxydation am β Kohlenstoffatom (vgl beistehende Formel) ein und kurzt damit die



Ketten um 2 Glieder so daß die um 2 C Atome armere Fettsaure entsteht Ein neuer Beweis fur die Richtigkeit dieser Annahme konnte durch die Isotopenmethode erbracht werden indem aus Deuteriumstearinsaure in die schweres Wasser eingebaut war im Korper die um 2 C Atome armere Deuterium Palmitinsaure entsteht (R SCHOENHEIMER u RITTENBERG) Ebenso entsteht nach K BERNHARD u E VISCHER aus Deuteriumbehensaure ($C_{22}H_{44}O_2$) im Korperfett Deuteriumstearinsaure ($C_{18}H_{36}O_2$) Palmitinsaure ($C_{16}H_{32}O_2$) und Myristinsaure ($C_{14}H_{28}O_2$) Die Kurzung der Kette geht dann weiter bei den Fettsauren mit gerader Zahl von C Atomen bis zu Essigsaure bei denen mit ungeraden Zahlen wahrscheinlich bis zur Propionsaure Das war auch im Prinzip das Ergebnis die EMBDEN mit der Durchstromung der uberlebenden Leber gewann Setzte er der Durchstromungsflussigkeit normale Fettsauren von der Buttersaure bis zur Caprinsaure also mit 4 bis 10 C Gliedern zu so entstand aus denen mit gerader Anzahl Aceton aus denen mit ungerader Propionsaure

Fur die Buttersaure verlauft dabei nach den bisherigen Vorstellungen der Abbauweg nach folgenden Formeln (vgl LENHARTZ)



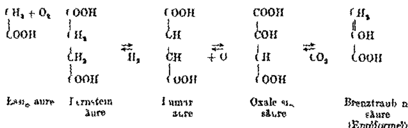
Da aber Verfutterung der C_8 Saure mit isotopem C^{13} nur in der Carboxylgruppe zu Acetessigsaure fuhrt die C^{13} zu etwa gleichen Teilen sowohl in der Keto wie in der Carboxylgruppe enthalt muß man annehmen daß die Acetessigsaure durch Kondensation von 2 Molekulen Essigsaure oder anderer C Substanz entsteht (WEINHOUSE u Mitarb)

Nach diesen neuen Befunden würde die Ketonkörperbildung nur ein Seitenweg des Fettsäureabbaues sein, der nur beim Diabetiker Bedeutung gewinnt. Die Ketogenese soll daher erst dort näher besprochen werden. Immerhin finden sich auch beim Normalen, zumal nach Fettdarreichung, stets Ketonkörper im Blut.

Die *Essigsäure* selbst läßt sich im intermediären Stoffwechsel nicht fassen, da sie und ihre Verbindungen rasch weiter oxydiert werden. Nur wenn Stoffe verabreicht werden, die, wie Sulfanilamid oder p-Aminobenzoesäure, acetyliert und als Acetylverbindungen wieder ausgeschieden werden, läßt sich das zugeführte Deuterium in den Acetylgruppen der gebildeten und wieder ausgeschiedenen Acetaminoverbindungen wiederfinden (FISHMAN u. COHN).

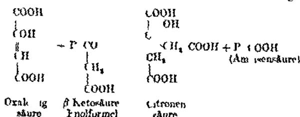
Die Menge der gebildeten Essigsäure wird bei der Ratte auf 1 g pro 100 g Gewicht pro Tag geschätzt (BLOCH u. RITTENBERG). Die Essigsäure wird dann sehr rasch weiteroxydiert oder zur Synthese von Cholesterin verwandt. Die einfachste Oxydation der Essigsäure würde über die Oxalsäure $CH_3 \cdot COOH \longrightarrow COOH \cdot COOH \longrightarrow CO_2, H_2O$ führen, aber es ist unsicher, ob und in welchem Umfange der Organismus diesen Weg beschreitet.

Der Abbau der Essigsäure führt aber wohl der Hauptsache nach über die Bernsteinsäure, Fumarsäure, Oxalessigsäure zur Brenztraubensäure, also über einen großen Umweg über den Citronensäurecyclus.



Diese alte Annahme ist in den letzten Jahren wieder durch BUCHANAN u. Mitarb. sowie LEHNINGER bestätigt. Der Abbau der Brenztraubensäure ist immer noch nicht genügend geklärt. Höchstwahrscheinlich geht er über die Milchsäure. Hinsichtlich der in dieser Richtung vorliegenden Tatsachen und Hypothesen sei auf LEHNARTZ (Z) und HAUROWITZ sowie LANG (Z) verwiesen. Bei der Besprechung des Kohlenhydratstoffwechsels im Kapitel Diabetes wird noch darauf zurückzukommen sein.

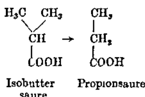
In den letzten Jahren wird durch amerikanische Arbeiten von EVANS, WIELAND, ROSENTHAL und BREUSCH ein neuer Abbauweg, und zwar über die Citronensäure und evtl. andere Tricarbonsäuren wahrscheinlich gemacht. Citronensäure entsteht unter Einwirkung bestimmter Fermente der Niere durch Kondensation von Acetessigsäure oder anderen Ketosäuren des Fettsäureabbaues nach folgender Formel:



Diese Bildung geht nur aerob vor sich anaerob entsteht aus Acetessigsaure durch Reduktion β Oxybuttersaure

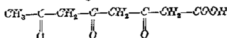
Auf den wichtigen Citronensaurencyclus von KNOOP KREBS MARTIUS u a [Lit bei K. LANG (Z)] in den ja auch die Brenztraubensaure einmundet im einzelnen einzugehen wurde zu weit fuhren Auch hier muß auf die neuesten Darstellungen von LEHNARTZ (Z) HAUROWITZ (Z) sowie vor allem von LANG [(Z) S 110ff] und ELDBACHER LEUTHARDT (Z) verwiesen werden

Bei Fettsauren mit verzweigten Ketten wie einzelne Aminosauren wie *Leucin* und *Valin* die selbst keine Fettbildner sind sie besitzen und wie sie in synthetischen Fetten vorkommen ist der Anfangsabbau ein etwas anderer Nach DAKIN wird erst eine der beiden endstandigen Methylgruppen abgespalten und dann erst setzt die β Oxydation ein die schließlich bei der Isovaleriansaure uber die Buttersaure zu Aceton fuhrt bei der 4gliedrigen Isobuttersaure wie die folgende Formel zeigt zu Propionsaure



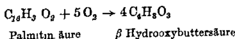
Über den Abbau der Propionsaure die im normalen Organismus bei Verfutterung der gewohnlichen Fette nicht vorkommt weil sie nur Fettsauren mit gerader Gliederzahl enthalten ist noch nichts Sicheres bekannt

In Amerika sind noch 2 weitere Oxydationswege der Fettsauren zur Diskussion gestellt worden die multiple abwechselnde Oxydation von HURTLEY und damit in Zusammenhang stehend die β Oxydations Kondensationstheorie von MACKAY Ohne die uberragende Bedeutung der KNOOPschen β Oxydationstheorie leugnen zu wollen macht HURTLEY auf 2 Schwierigkeiten aufmerksam Einmal sei die Acetessigsaure in der normalen Leber als Zwischenprodukt nicht festgestellt worden *vor allem aber gelang es nie die nach* KNOOPS Theorie *intermediar* auftretenden niederen Fettsauren von C_4 abwarts im Fettgewebe oder sonst im Korper zu fassen HURTLEY vermochte nicht einmal Buttersaure bei einem Diabetiker mit schwerster Acidose (70 g Ketol orperausscheidung am Tage) aufzufinden Er stellte daher die Hypothese auf daß die Oxydation nicht nur am β C Atom dem 2 vor der Carboxylgruppe einsetzt sondern alternierend auch am 4 6 8 10 C Atom Fur die Caprylsaure $C_8H_{16}O_2$ Oxydation wurde sich dabei z B folgendes Formelbild ergeben



entsprechend 3 Molekulen Acetessigsaure

Invitro und Leberdurchstromungsversuche bei diabetischen Katzen [Lit bei A WHITE (Z) 1947] ergaben daß aus Palmitinsaure *nur 4 Molekule β hydrooxy* buttersaure gebildet werden konnen


$$C_{16}H_{32}O_2 + 5\,O_2 \rightarrow 4\,C_4H_8O_3$$
Palmitinsäure β Hydrooxybuttersäure

wahrend KNOOPS Theorie bei vollstandiger Verbrennung mindestens 6 Molekule Acetessigsaure erwarten ließ Die multiple alternierende Oxydationstheorie *laßt*

die Frage offen nach der Ketokorperbildung von Fettsauren die nicht ein Mehrfaches von 4 Kohlenstoffgliedern besitzen

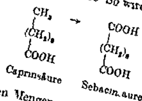
Hier setzt nun die β Oxydations Kondensationstheorie von McKAY (1943) ein Er nimmt an daß die Fettsauren in Ketten von 2 C Gliedern zerfallen die nicht sukzessive durch allmahliche Kurzung sondern auf einmal direkt in Ketokorper ubergefuhrt werden Mit der Isotopenmethode konnte von WEINHOUSE MEDES u FLOYD die Richtigkeit dieser Anschauung bewiesen werden da der in die Carboxylgruppe eingebaute schwere Kohlenstoff (C_{13}) von Caprylsaure die Leberschnitten hungernder Ratten in vitro zugesetzt wurde sich beim Abbau zu gleichen Teilen in der Carbonyl wie in der Carboxylgruppe findet so wie McKAYS Theorie es verlangt

So weit jetzt schon ein Urteil moglich ist scheint die β Oxydationstheorie in dieser Form den bisherigen Tatsachen am besten gerecht zu werden Ob sie schon die endgultige Losung dieses schwierigen Problems darstellt muß abgewartet werden Auf weitere Diskussionen muß hier verzichtet werden [vgl dazu JOST (Z) und KÜHNAU (Z) sowie HAUROWITZ (Z)]

Hinsichtlich der Moglichkeit von α γ oder δ Oxydationen die z T noch strittig sind sei auf die Zusammenfassungen von KÜHNAU (Z) und LANG (Z) verwiesen

Auf die wichtige Frage der Ketogenese und Ketolyse im allgemeinen soll erst bei der Besprechung des Diabetes eingegangen werden An dieser Stelle sei nur erwahnt daß die restlose Verbrennung der Ketonkorper unter Mitwirkung von Kohlenhydraten im Muskel erfolgt

Schließlich sei noch eine vollig andere Form des Fettsaureabbaues erwahnt die sogenannte *ω Oxydation* von VERKADE so genannt weil sie an der letzten endstandigen Methylgruppe der großen Kette einsetzt Dabei kommt es zum Auftreten kleiner Mengen von Dicarbonsaure So wird aus Caprinsaure Sebacinsaure



Caprinsäure Sebacinsaure

Die im Harn erscheinenden Mengen sind aber so gering daß quantitativ diese Oxydationsart keine Rolle spielt Sie schwanken je nach der Art des aufgenommenen Triglycerids zwischen 0 01 (Trilaurin) und 3 14% (Triundecylin) Die im normalen Harn bei gewohnlicher Ernahrung enthaltenen Mengen betragen nur Milligramme oder hochstens Dezigramme

Ausgangspunkt fur die Entdeckung dieses neuen Organisationsprinzips war fur VERKADE die Beobachtung daß manche Triglyceride von Fettsauren mit ungerader C Kette nur in geringem Umfange β oxydiert werden Es handelt sich dabei normalerweise im wesentlichen um Fettsauren mit 8—12 Gliedern Am starksten ist die Diacidurie bei dem Triundecylin mit 1 69% nimmt dann mit Langer oder Kurzerwerden der Kette erheblich ab Die im Korper durch ω Oxydation gebildeten Dicarbonsauren werden z T durch β Oxydation von beiden Kettenenden her wie bei einer Kerze die von beiden Seiten angebrannt wird weiter abgebaut Bei bestimmten Fettsauren konnen sogar β und ω Oxydationen gleichzeitig vorkommen (FLASCHENTRAGER) Auch bei Behinderung der β Oxydation scheint eine ω Oxydation einzusetzen Normalerweise handelt es sich aber nach FLASCHENTRAGER nur um einen schmalen Nebenweg da verfutterte Dicarbonsaure zum großen Teil wieder ausgeschieden wird

Auf den Abbau der in der Natur nicht vorkommenden Fettsäuren mit ungerader C-Atomzahl, bei dem außer C-Bruchstücken auch Propionsäure entsteht, kann an dieser Stelle ebensowenig eingegangen werden wie auf den Abbau der Fettsäuren mit verzweigtem Kohlenstoffskelet. Das gleiche gilt für den Abbau der Fettsäuren durch Mitochondrien (Näheres über diese verschiedenen Vorgänge vor allem bei K. LANG (Z), S. 164—290.)

Die Fettverbrennung geht stets mit einem Anstieg der Ketokörper im Blute einher. Das gilt schon für die normale Ernährung des gesunden Menschen, erst recht aber für den gesteigerten Umsatz und die ungünstigen Abbauverhältnisse durch Mangel an Kohlenhydraten bei Hunger, Unterernährung und Diabetes. Normalerweise schwankt der Ketonkörpergehalt des Blutes bei Nüchternheit zwischen 2—7 mg %. Nach Fettzufuhr steigen die Werte für mehrere Stunden mehr oder weniger erheblich an mit einem Maximum in der 3.—4. Std nach der Aufnahme.

c) Die Regulation des Fettstoffwechsels

Es ist selbstverständlich, daß ein so wichtiger und komplizierter Mechanismus wie es der Fettstoffwechsel ist, in seiner Intensität und Art irgendwie gesteuert werden muß. Dafür spricht schon die reiche Capillar- und Nervenversorgung des Fettgewebes.

Vor allem sind es 3 *Faktoren, die auf den Fettumsatz von außen einwirken*: die Vitamine, das Inkretsystem und das Nervensystem.

α) Der Einfluß der Vitamine

Hinsichtlich der Vitamine stehen wir wohl erst am Anfange unserer Kenntnisse (vgl. das Vitaminkapitel und die dort angegebenen neueren Darstellungen).

Vom *Vitamin A* wissen wir, daß sein Mangel den Fettansatz hindert. Es scheint sowohl für die Fettbildung aus seinen beiden Komponenten wie die Fettbildung aus Glykogen, vielleicht auch für die Oxydation ungesättigter Fettsäuren erforderlich zu sein.

Wichtiger noch ist das *Vitamin B*. Aneurin verstärkt die Fettbildung und Fettablagerungen in den Organen nicht nur durch Verbesserung der Fettresorption *und Aktivierung der Insulinproduktion, sondern auch durch seinen im einzelnen* noch nicht geklärten Synergismus mit der besonders für den Lipoidumsatz so wichtigen Nebenniere. Die Resynthese der Brenztraubensäure zu Fettsäure und deren weiterer Abbau wird durch B_1 beschleunigt.

Im Widerspruch dazu steht allerdings die Tatsache, daß reichliche Fettnahrung die Entwicklung einer B_1-Avitaminose verzögert und ihre Symptome bessert. Das sieht wie eine B_1-Ersparnis durch Fettsäuren aus, was vorläufig schwer verständlich ist.

Hinsichtlich der übrigen Vitamine, die anscheinend von geringerer Bedeutung sind, liegen die Dinge vorläufig noch ganz unklar. Vom Vitamin C ist behauptet worden, daß es die Fettsäureoxydation in der Leber steigert. Die C-Avitaminose führt manchmal zu Abmagerung und Lipoideinlagerung in Leber, innersekretorischen Drüsen und Arterien.

Vom Vitamin H (Biotin) ist von GAVIN u. MCHENRY auch ein Einfluß auf Fettsynthese und -stoffwechsel behauptet worden, ohne nähere Zusammenhänge anzugeben.

Da die Wirkung der *Vitamine* weitgehend von der Höhe ihrer Zufuhr von außen abhängt, so kann bei ihnen hinsichtlich ihrer Bedeutung für den Fettumsatz wohl nur von fördernden oder hemmenden Einflüssen, aber nicht von Regulation im eigentlichen Sinne gesprochen werden.

Eigentliche Steuerungen können wohl nur von Körperorganen ausgehen.

β) Die Wirkung des Inkretsystems

Am längsten und besten sind die regulatorischen Einflüsse auf den Fettstoffwechsel von seiten der *innersekretorischen Drüsen* bekannt.

Sehr stark ist der Einfluß der *Schilddrüse* und zwar im katabolischem Sinne. Das Thyroxin steigert im Rahmen der Gesamtverbrennungen auch den Fettverbrauch sehr erheblich, wofür auch die niedrigen Werte von R. Q. bei Hyperthyreoidismus sprechen. Bei unzureichender Ernährung schmilzt das Fett im Unterhautzellgewebe, Muskulatur und Herz. ABELIN u. Mitarb. fanden schon Fettverluste zu einer Zeit, in der der Gesamtstoffwechsel nur wenig erhöht war. Gleichzeitig sinken Blutfett und Blutcholesterin (Lit. bei GLATZEL (2)). Auch die Fettsynthese leidet, denn Schilddrüsenpräparate senken Hyperlipämie und Hyperlipoidämie. Umgekehrt werden die Normalwerte nach Schilddrüsenentfernung erhöht. Bei Schilddrüsenentfernung und Myxödem steigt der Blutfettspiegel bei Fettbelastung stärker an und kehrt langsamer zur Basis zurück als in der Norm. Der Körper wird fettreicher, die respiratorischen Quotienten liegen höher und die spezifisch dynamische Nahrungswirkung fällt geringer aus. Das Fettgewebe zeichnet sich durch besonders hohen Glykogengehalt aus.

Der stärkere Fettverbrauch unter Thyroxinwirkung läßt sich auch in vitro und am isolierten Organe nachweisen. Die Lipase wird gehemmt (KEESER), ebenso die Fettsäuresynthese (SCOZ u. Mitarb.). Das Fettgewebe atmet nach längerer Thyroxinvorbehandlung doppelt so stark wie in der Norm. Setzt man aber Schilddrüsenpräparate dem isolierten Fettgewebe zu, so bleiben die Steigerungen aus (OESTREICHER). OESTREICHER zieht daraus den m. E. gewagten Schluß, daß die Schilddrüsenstoffe nicht sicher auf das Fettgewebe direkt einwirken. Schilddrüsenentfernung soll den an sich schon niedrigeren O_2-Verbrauch des Fettgewebes nicht noch weiter herabsetzen. Man muß sehr vorsichtig sein mit der Übertragung von Ergebnissen auf den lebenden Organismus, die mit der WARBURGschen Apparatur an überlebenden Geweben gewonnen wurden.

Gut bekannt und besonders intensiv ist der Einfluß der *Hypophyse* und zwar ihres Vorderlappens auf den Fettumsatz, wobei allerdings die Frage offenbleiben muß, wieweit an diesen Effekten das mit der Hypophyse in nächster anatomischer und funktioneller Beziehung stehende Zwischenhirn beteiligt ist.

Die älteren Versuche mit Hypophysenentfernung (Lit. bei I. TRENDELENBURG) fielen auffallend widerspruchsvoll aus. Neben normalem Körperstatus wurde sowohl Fettsucht wie Abmagerung gefunden. Die Fettsucht war allerdings das weitaus häufigste Ergebnis. Je besser allerdings in neueren Versuchen die Technik der totalen Hypophysenexstirpation gelang, um so seltener kam es zu einer Fettsucht, so daß SMITH u. a. annahmen, daß eine solche durch unvollkommene Entfernung dieser Inkretdrüse und Verletzung von Hypophysenstiel und evtl. Zwischenhirn bedingt sei. Die Annahme von FEISS u. Mitarb., daß Hypophysenreste hypertrophieren und daß vermehrt corticotrophisches Hormon gebildet und so sekundär eine Nebennierenrindenfettsucht hervorgerufen wird, scheint mir sehr gezwungen zu sein. Sicher ist allerdings, daß vollkommene Hypophysenentfernung immer zu einer Unterfunktion der Nebennierenrinde führt, weil ACTH und deshalb z. T. Kortison fehlen. Hypophysenlose Hunde zeigen in Leber und Blutfett keine sicheren Veränderungen gegenüber der Norm (CHAIKOFF u. Mitarb.). Im Hunger bleibt bei hypophysenlosen Ratten die Leberverfettung aus; gibt man ihnen aber Nebennierenrinde (VERZÁR), so tritt sie wie in der Norm ein.

RAAB hat in der Hypophyse ein besonderes Fettstoffwechselhormon, das er Lipoitrin nannte, angenommen, weil er nach Injektionen von Hypophysenpräparaten eine Erhöhung des Leberfettes neben einer Erniedrigung des Blutfettes fand. Diese Wirkung bleibt nach Durchschneidung von Tuber cinereum

und Halsmark aus so daß ein zentraler Angriffspunkt wahrscheinlich ist Aber gerade diese Befunde legen den Gedanken nahe daß das Lipoitrin mit dem corticotropen Hormone identisch ist (REIS)

Einen 2 angeblich direkt auf den Fettumsatz einwirkenden Hypophysenstoff haben ANSELMINO u HOFFMANN beschrieben Sie nannten es ketogenes Hormon da es außer der Blutfettmenge den Ketongehalt im Blute und Harn erhohen soll In beiden Flussigkeiten soll es besonders nach starker Fettverbrennung aber auch selbst im Hunger nachweisbar sein Seine chemische Natur ist vorlaufig noch unbekannt Außer der ketogenen Wirkung soll es den Gehalt der Leber an ungesattigten Fettsauren und Glykogen und die spezifisch dynamische Wirkung bei Senkung des Grundumsatzes erhohen Auf einen Mangel an die em Hormone wird von einzelnen Autoren das Ausbleiben der Hyperketonamie und einer normalen spezifisch dynamischen Wirkung nach reichlicher Fettmahlzeit zuruckgefuhrt Da JUNGMANN u SCHOLLER sowie RAAB mit den von ihnen verwandten Hypophysenextrakten keine ketogene Wirkung erzielen konnten so ist es fraglich ob ein derartiger Sonderstoff wirklich existiert REIS *vermutet daß es sich dabei um das thyreotrope Hormon* handelt Das ist aber sehr unwahrscheinlich da dieses in besonders reinen Praparaten (JUNGMANN u SCHOLLER) den Grundumsatz steigert nicht aber die Ketonamie Neuere amerikanische Untersuchungen haben den Einfluß von Hypophysenvorderlappenpraparaten weiter geklart So sahen HARRISON u LONG nach Injektion entsprechender Extrakte bei der Ratte eine verbesserte Verbrennung der Ketonkorper im peripheren Gewebe STADIE u Mitarb das gleiche fur den Muskel bei der Katze BEST u CAMPBELL u Mitarb fanden nach Injektion der ketogenen Fraktion des Vorderlappens eine erhebliche Fettanreicherung in der Leber Cholin vermochte sie nicht zu verhindern Daß dieses Fett aus den Depots stammt konnten STETTEN u SALCEDO mit Hilfe der Signierung des Depotfettes durch Deuterium feststellen

Ein weiteres Hypophysenvorderlappenhormon fur den Fettstoffwechsel Adipokinin hat R W PAYNE 1949 beschrieben Es soll die Mobilisierung des Depotfettes kontrollieren *Das unter seiner Einwirkung mobilisierte Depotfett soll teils oxydiert teils in der Peripherie der Leberlappchen, teils in der Niere* abgelagert werden Dieser Stoff soll angeblich mit keinem der bisher kristallinisch gewonnenen Vorderlappenhormone identisch sein

Exstirpation der Nebennieren soll nach G CLEMENT die Wirkung des Adipokinins verhindern wobei er annimmt daß der wirksame Faktor fur die Fettmobilisierung das Adrenalin sei

Die Fettsaurensynthese wird durch die Hypophyse gehemmt wie vor allem neueste Arbeiten von R O BRADY F D W LUKENS u S GURIN an Leberschnitten von Katzen die in C^{14} Acetat Losungen inkubiert waren zeigten

Dagegen soll der Fettsaureabbau von der Hypophyse nicht reguliert werden (R P GEYER u Mitarb)

Sicher nachgewiesen sind im Hypophysenvorderlappen 2 Hormone die *indirekt* auf den Fettumsatz einwirken das *thyreotrope* und das *corticotrope*

Das erste wirkt im Prinzip gleich wie das Thyroxin auch auf den Fettstoffwechsel Der Sauerstoffbedarf und Fettabbau sind im Unterhautfettgewebe erhoht (GESTREICHER) die Blutketone steigen an und der Glykogengehalt der Leber sinkt (EITEL LOHR u LOESER)

Das corticotrope Hormon wirkt im ganzen anabolisch Injektion von Olivenol bei normalen Ratten steigert den Fettansatz erheblich so daß die Tiere in 1 bis 3 Wochen um 20—50% zunehmen Die Aviditat der Depots fur Fett ist so groß daß Blutfett und Blutlipoide abnehmen Umgekehrt hemmt Hypophysenentfernung die Rindenfunktion und damit den Fettansatz Hypophysenlose

Ratten können bis zu 40% ihres Fettgehaltes verlieren. BURN hat die Vermutung geäußert, daß nicht nur die Hypophyse den Fettstoffwechsel steuert, sondern umgekehrt auch der Fettumsatz die Hypophysenfunktionen. Er behauptet sogar, daß fettreiche Ernährung in ihrem Effekt auf Leberfett, Leberglykogen, verminderte Insulinwirkung, herabgesetzte Zuckertoleranz, Acetonkörperausscheidung im Harn usw. im Prinzip wie eine Hypophysenvorderlappeninjektion wirkt, indem sie deren Hormone mobilisiert. Wenn solche Selbststeuerungen auch durchaus möglich, nach Analogie mit Hyperglykämie und Insulin (GRAFE u. MEYTHALER) vielleicht sogar wahrscheinlich sind, so fehlen doch vorläufig noch Beweise für die Berechtigung einer solchen Annahme.

Die Einwirkung der *Nebennieren* auf den Fettumsatz ist eine gegensätzliche, je nachdem man Mark oder Rinde ins Auge faßt. Während das *Mark* im Prinzip katabolisch wirkt, hat die *Rinde* ausgesprochen anabolischen Effekt.

Von Adrenalin kennen wir bisher nur eine indirekte Einwirkung. Primär steigert es z. T. im Rahmen des Gesamtstoffwechsels den Abbau von Leber- und Muskelglykogen, was in einer Hyperglykämie und Glykosurie sich zu erkennen gibt (REISS u. a.). Dabei kann die Zuckerausscheidung größer sein als die Gesamtmenge der Kohlenhydrate im Körper. Man hat das wohl mit Recht auf eine Zuckerbildung aus Fett zurückgeführt. Folge davon ist eine verminderte Glykogenbildung im Fettgewebe (SANO). Bei der Leber ist wahrscheinlich in Abhängigkeit von der Dosierung und der Häufigkeit der Injektionen sowohl ein Schwinden wie eine Zunahme des Fettgehaltes beschrieben worden. In letzterem Falle liegt der Blutfettspiegel niedrig, die Ketonkörpermenge hoch.

Die *Nebennierenrinde* ist das entscheidende Organ für die so wichtigen Phosphorylierungsprozesse im Körper. Sie ist für Resorption, Wanderung sowie Auf- und Abbau des Fettes im Gewebe notwendig. Fehlt sie, so kommt es zu Fettschwund und Kachexie (FUBO u. a.). Bei niedrigeren Blutcholesterinwerten (REISS) bleiben Fettlebern im Hunger und bei Vergiftungen (Phosphor, Arsen, Phorrhizin usw.) aus.

Umgekehrt steigert Desoxycorticosteronzufuhr den Fett- und Lipoidansatz (KOHLER u. SCHNEIDER, GÜLZOW) und den Serumlipoidspiegel und senkt den Ketonkörpergehalt im Blut. Hypertrophie der Rinde bei Tieren oder die seltenen Adenome führen zu Fettsucht (Nebennierenrindenfettsucht) (BOMSKOV u. SCHNEIDER).

Fettfreie Ernährung soll nach BLUMENFELD bei Ratten zu einer Atrophie der Nebennierenrinde führen, die nach Zufuhr von Fettsäuren merkwürdigerweise nicht verschwinden soll.

Auch das Inkretsystem des *Pankreas* ist von größter Bedeutung für den Fettumsatz. Wie das Corticosteron wirkt auch das Insulin hier anabolisch. Wenn auch auf die Physiologie und Pathologie dieses Inkretes erst später im Rahmen des Diabetes ausführlich eingegangen werden soll, so müssen doch an dieser Stelle die den Fettstoffwechsel beeinflussenden Effekte kurz skizziert werden. Leider sind die diesbezüglichen Untersuchungen z. T. sehr widerspruchsvoll, z. T. auch noch unzureichend. Es hängt das zum großen Teil mit der Dosierung, dem Ernährungszustand sowie Art und Menge der Fütterung zusammen. Insulin allein ohne gleichzeitige Nahrungszufuhr ändert den Fettgehalt des Organismus anscheinend nicht, hindert aber die Fettmobilisation. Zu einer Steigerung kommt es erst, wenn gleichzeitig Fett oder Kohlenhydrat zugegeben werden [Lit. bei GLATZEL (Z)].

Die Hyperlipämie wird dann herabgesetzt und der Wassergehalt des Fettgewebes zu Anfang sehr erheblich bis zum 3—4fachen des Ausgangswertes erhöht. Gleichzeitig steigt sein Glykogengehalt, und es kommt durch Fettbildung aus

letzterem zu erheblichen Gewichtszunahmen die selbst bei Hunden mittleren Gewichts bis zu 2 5 kg betragen konnen (Scoz u Mitarb)

Solche und andere Befunde waren es die FALTA veranlaßten das Insulin fur *die Mastung* zu empfehlen Nach 15 Tagen ist allerdings in Tierversuchen das Maximum erreicht

Die *Fettbildung* aus *Zucker* unter Insulin gelangt auch beim Menschen in stark erhohten respiratorischen Quotienten zum Ausdruck (LUBLIN) Beim Organfett kommt es zu einer Wanderung von der Leber zum Muskel Nur bei sehr hohen Dosen kann auch das Leberfett ansteigen Auch bei postmortaler Autolyse nach *vorherigen großen Insulingaben ist die Leber fettreich* wahrend kleine Dosen eher das Gegenteil machen Fettleber bei Vergiftungen sowie im Phlorrhizin und Pankreasdiabetes gehen auch im Hunger durch Insulin allein zuruck angeblich unter Umwandlung des Fettes in Glykogen (CHAIKOFF u Mitarb) Normale Lebern verhalten sich unter den gleichen Umstanden verschieden ohne daß es bisher moglich war die vollig entgegengesetzten Befunde zu erklaren Intensive Kohlenhydratinsulinmast bedingt eine Transporthyperlipamie vielleicht durch Fettbildung aus Kohlenhydrat in der Leber Auch im Diabetes nimmt die Lipamie und der Fettgehalt unter Einschmelzung der Fettdepots zu Insulin senkt diese und andere Hyperlipamien (nach Ol bei Narkose Vergiftungen und Nephrosen) die auch als Transportlipamien aufzufassen sind wahrscheinlich durch Verbesserung der Kohlenhydratverbrennung

DRAGSTEDT u Mitarb haben 1936 ein weiteres Hormon des Pankreas beschrieben das *anscheinend ausschließlich katabolisch auf den Fettstoffwechsel wirkt* und daher als Lipocaic von ihnen bezeichnet wird Es soll die Entstehung von Fettlebern verhindern Der gunstige Einfluß von rohem Pankreas auf Fettlebern wurde bisher *meist auf seinen Gehalt an Lecithin und Cholin zuruckgefuhrt*

DRAGSTEDT u Mitarb gewannen *aus rohem Pankreas nach Fraktionierung* in betrachtlicher Menge bis zu 2 5% einen wasser und alkohollöslichen Stoff bisher *noch ungeklarter chemischer Natur* der nach Verfutterung beim pankreasdiabetischen Hunde das Entstehen der Fettleber verhindert Da er im Pankreassaft nicht vorhanden ist wird er als 2 Hormon angesehen Die genannte Wirkung solcher Extrakte ist anscheinend von allen Seiten (Lit bei McHENRY u PATTERSON) bestatigt CHAIKOFF u Mitarb nehmen allerdings an daß es sich um ein außeres Sekret der Bauchspeicheldruse handelt weil sie einen ahnlichen oral wirkenden Stoff mit ahnlicher Leberwirkung aber anscheinend anderer chemischer Natur *im Pankreassaft auffanden*

Obwohl von allen endocrinen Formen die klimakterische Fettsucht vielleicht die verbreitetste ist laßt sich der Einfluß der *Keimdrusen* auf die Fettverbrennung *experimentell im schwersten fassen Entfernung der Keimdrusen* kann den Grundumsatz und die dynamische Eiweißwirkung senken tut es aber nach den sehr wechselnden Angaben der zahlreichen Untersucher nur in einem Teil der Falle [Lit bei E GRAFF (Z) und v BERGMANN u STROEBE (Z)] Wenn in der Schwangerschaft erhohte Blutfettwerte sowohl nuchtern wie nach Fettbelastung gefunden werden so kann man das nicht ohne weiteres nur auf den Ausfall der Keimdrusentatigkeit zuruckfuhren

Kastrierte Ratten werden nicht fettreicher als normale (FRED SCHULTZE) Es findet nur eine Verschiebung des Fettes von der Leber nach der Peripherie statt Injektion von Sexualhormonen ist im ganzen einflußlos Gewiß spielt eine verminderte Muskeltatigkeit bei der Keimdrusenfettsucht eine Rolle wie bei jeder anderen Form aber bei Kastraten tritt sie im allgemeinen erst ein wenn bereits ein erheblicher Grad von Fettsucht erreicht ist Die Angabe von LEITER daß nach

Kastration von Hunden die Fettverbrennung erhoht ist was aus erhohter Lipamie und Ketonamie geschlossen wurde steht vorlaufig noch isoliert da und ware erst recht nicht geeignet die genitale Fettsucht zu erklaren

Ahnlich wie bei der Hypophyse (BURN) wird auch bei den Keimdrusen angenommen daß das Fett seinerseits auf die Inkretproduktion der Keimdrusen einwirkt So hat man bei der Mast der Ganse beobachtet daß die Geschlechtsorgane infantil werden daß bei den Mannchen die Spermienbildung ruht und die Hodenzwischenzellen wuchern Allerdings ist das nur der Fall wenn die Mast in der Geschlechtsruhe einsetzt Wahrend der Brunst ist Hodenwachstum und Spermienreifung eher vermehrt Es liegen also hier recht komplizierte vorlaufig noch nicht ganz ubersehbare Verhaltnisse vor

Und wenn man schließlich zur Erklarung auf Fernwirkungen auf und durch andere Inkretdrusen wie vor allem der Hypophyse rekurriert so ist dem gegenuber zu bemerken daß sie im Experiment naturlich genau so erfaßt werden wie der direkte Einfluß der Keimdrusenausschaltung

Thymusentfernung soll bei jungen Hunden Fettsucht hervorrufen (KLOSS VOGT) Der Mechanismus ist aber vorlaufig noch ganz unklar

Epithelkorperchen und *Epiphyse* haben anscheinend zum Fettansatz keine Beziehungen

In den vorstehenden Ausfuhrungen wurde eine Fulle von Beziehungen und Einwirkungen der innersekretorischen Drusen auf den Fettstoffwechsel sowohl im fordernden wie im hemmenden Sinne beschrieben Zu ihrer Aufdeckung waren im allgemeinen ziemlich rohe und unphysiologische Eingriffe wie Entfernung der Drusen oder Injektionen ihrer Inkrete erforderlich Es ist klar daß im Betriebe des intakten Organismus die Ausschlage viel geringer sind Sie lassen sich mangels geeigneter Methoden bisher gar nicht fassen

Wie konnen daher die Frage ob das außerst komplizierte Endocrinium tatsachlich eine Regulationssystem fur den Fettstoffwechsel ist vorlaufig mit irgend welcher Zuverlassigkeit gar nicht beantworten Trotzdem bin ich geneigt sie vom Standpunkte der teleogischen Mechanik (PFLUGER) zu bejahen da alle diese mannigfachen Einwirkungen doch einen Sinn haben mussen und nicht nur gleichgultige zufallige Begleiterscheinungen normaler Funktionsablaufe darstellen aber beweisen laßt sich das vorlaufig nicht

Wenn uberhaupt so steht m E das Endocrinium als Regulationssystem erst an 2 Stelle (GRAFE) Sicher aber sind Teile von ihm wichtige Vollzugsorgane fur den Fettumsatz

β) Die Regulation durch das Zentralnervensystem

Was ist Regulierung? Ein organisiertes Produkt der Natur ist das in welchem alles Zweck und wechselseitig auch Mittel ist lehrte schon KANT in seiner Kritik der Urteilkraft Unter Regulierung versteht man am besten mit DRIESCH die Fahigkeit des Organismus unter dem Einfluß irgendeines Reizes seinen jeweiligen Bedurfnissen entsprechend zu reagieren wobei es gleichgultig ist ob es sich dabei um eine direkt angepaßte Bewegung oder eine innere Umstellung zunachst ohne sichtbaren Erfolg handelt

DRIESCH dachte dabei in erster Linie an die Amoben bei denen die Regulation eine Eigenschaft des Gesamtprotoplasmas oder mindestens eines großen Teils davon ist Je differenzierter die Lebewesen sind um so mehr wird die Regulation in besondere ubergeordnete Organe verlegt Und es kann wohl heute keinem Zweifel unterliegen daß dieses ubergeordnete Organ das Zentralnervensystem ist Das gilt auch fur den Stoffwechsel Fur die folgenden Betrachtungen mussen wir den Fettstoffwechsel als Ganzes betrachten obwohl Neutralfette und Lipoide nicht immer

dieselben Schicksale haben aber wir sind noch nicht in der Lage von einer Sonderregulation von Cholesterin oder Lecithin zu reden

Der Stoffwechsel der Zelle wird vom Nervensystem enorm gedrosselt das zeigten Gewebsatmungsversuche von BÜCHNER u GRAFE sowie GRAFE PEINWEIN u SINGER die bei 40 C und maximaler Sauerstoffver orgung im WARBURGschen Apparate weitgehend unabhangig von Tierart und Organart einen O Verbrauch von 0 2 cm³ pro 1 g Trockensubstanz in der Minute aufweisen Fur den Menschen ist das etwa das 18fache der tatsachlich im Leben gefundenen Werte Die Zellen erscheinen also fast wie fuhrerlose Massen lebendiger Substanz die ein Spielball ihrer Umgebung geworden sind Sie sind zwar Quelle dessen was wir Leben nennen aber die Intensitat und Richtung ihres Stromens bestimmen offenbar der Hauptsache nach die beiden großen Regulationssysteme die Inkretdrusen und vor allem das Nervensystem [GRAFE (/)]

HOFMEISTER hatte fruher fur den Blutfettspiegel einen besonders wichtigen Indicator fur den Fettumsatz die Hypothese aufgestellt daß seine Konstanz durch direkte chemische Einwirkung auf die Fettzellen etwa ahnlich wie GRAFE u MEYTHALER spater nach Art einer normalen Kurzschlußreaktion als einen Regulationsweg fur den Kohlenhydratstoffwechsel hinsichtlich der Insulinproduktion nachwiesen zustande kame Die Moglichkeit einer solchen lokalen Regulation ist nicht auszuschließen aber sie mußte erst bewiesen werden

Sicher dagegen ist der Nerveneinfluß Das Nervensystem hat offenbar wie schon erwahnt unter anderem die Aufgaben den Zellstoffwechsel in allen seinen Komponenten zu bremsen Daß das Fettgewebe seine eignen in ihm freiendigenden Nervenfasern besitzt wurde schon erwahnt BOEKE nimmt an daß sie parasympathischen Ursprungs sind

Wird das Fett von seinen Nervenbindungen getrennt so fangt es an zu wuchern Fett einzulagern und aus Kohlenhydraten Fett zu bilden So kann die Fettmenge bis zu 105% des Ausgangswertes ansteigen Dieser Prozeß findet in der Regel erst seinen Abschluß wenn die Nerven wieder regeneriert sind oder eine neue Nervenversorgung aus der Nachbarschaft sich eingestellt hat was gewohnlich nach einigen Wochen der Fall ist (HAUSBERGER u a [Lit bei GLATZEL (Z)])

Es ist bemerkenswert daß im Hunger das entnervte Fettgewebe nur sehr schwer und langsam sein Fett abgibt Das geschieht erst wenn das ubrige Korperfett schon weitgehend eingeschmolzen ist

Bei der Auffutterung soll das entnervte Fettgewebe nach KURÉ OI OKINAKA im Gegensatz zu HAUSBERGER sich langsamer wieder mit Fett anreichern als in der Norm

Durchschneidung großerer spinaler Nerven bedingt in dem peripheren Versorgungsgebiet oft Fettansatz weitgehend unabhangig von der Hohe des Blutfettes ja sogar bei Hypolipamie (HAUSBERGER) *Hierbei handelt es sich nicht nur* um eine Blutfettspeicherung sondern auch um eine Fettbildung aus Glykogen (WERTHEIMER) Sie tritt auch bei ausschließlicher Kohlenhydratnahrung ein (BAUER u WASSERMANN)

HAUSBERGER sowie KURÉ u Mitarb haben den Einfluß der Vorder und Hinterwurzeln von denen die ersteren sympathische die letzteren parasympathische Fasern fuhren getrennt untersucht Bei Durchschneidung der vorderen Wurzeln nahm das Fettgewebe der entsprechenden Seite zu Den gleichen Effekt hatte Sympathicusentfernung wahrend Reizung der gleichen Wurzeln das Fett zum Schwinden brachte Das Ergebnis war das gleiche wenn die parasympathischen Fasern fuhrenden hinteren Wurzeln oder das Spinalganglion ausgeschaltet wurden Daraus muß gefolgert werden daß der *Sympathicus das hemmende* also fettabgebende *der Parasympathicus das fettaufbauende System* ist

In jedem Falle handelt es sich also um vegetative Nerven. In gleicher Richtung spricht ein großes klinisches Material, das GOERING und RAAB zusammengestellt haben. Erwähnt sei die Hemihyper- und atrophie des Fettgewebes einer ganzen Körperseite oder von Teilen von ihr, die später auch zu besprechende Lipodystrophia progressiva sowie gewisse Formen der Lipomatose und Sklerodermie.

Wo aber sitzt die übergeordnete Stelle, von der alle diese vegetativen Fasern entspringen und die die normale Fettverteilung und den normalen Fettumsatz regelt?

Fettstoffwechselzentrum. ERDHEIM stellte m. W. zuerst fest, daß der Fettstoffwechsel sich von den verschiedensten Stellen des Gehirns beeinflussen läßt, und ASCHNER hat wohl als erster ein Fettstoffwechselzentrum am Boden des Zwischenhirns vermutet. Eine Fülle von klinischen Beobachtungen bei Entzündungen und Tumoren, die zur Fettsucht führten, der sogenannten cerebralen Form, deuteten in die gleiche Richtung. GOERING und RAAB haben sie bis 1922—24 zusammengestellt, und seit dem haben sie sich noch vervielfacht. Besonders erwähnt sei ein Fall von LUCE, in dem ein weicher hämorrhagischer Ponstumor ohne Läsion der Hypophyse den Boden des Zwischenhirns durchsetzte und zu Fettsucht führte. Solche und ähnliche Beobachtungen haben dann ERDHEIM, ASCHNER, OPPENHEIMER (Lit. bei GOERING) u. a. veranlaßt, den Schwerpunkt für die Fettregulation von der Hypophyse in das Zwischenhirn zu verlegen. Den zwingenden Beweis, daß hier tatsächlich das postulierte Zentrum für den Fettstoffwechsel gelegen ist, erbrachten aber erst GRAFE u. Mitarb. STRIECK, GRÜNTHAL u. MULHOLLAND. Sie setzten bei zahlreichen großen Hunden mit feinster Kanüle, durch die ein Tropfen von absolutem Alkohol oder von Argentum nitricumlösung injiziert wurde, im Zwischenhirn umschriebene Nekrosen, deren Sitz, Ausdehnung und Sekundärwirkungen von GRÜNTHAL mit den modernsten histologischen Methoden kontrolliert wurden. In zahlreichen Fällen kam es neben einer manchmal eintretenden z. T. erheblichen Stoffwechselsenkung zur Ausbildung einer generellen Adipositas und zwar auch dann, wenn in der Ernährung dem verminderten Bedarfe Rechnung getragen wurde. In den meisten Fällen konnte eine Mitbeteiligung der Hypophyse histologisch ausgeschlossen werden.

In allen Fällen von Verwendung von Argent. nitric.-Injektionen wurden Schädigungen der Kerne des Höhlengraus des 3. Ventrikels und zwar im wesentlichen der Kerne gefunden, deren Verletzungen nach eigenen Untersuchungen auch Störungen auf anderen Gebieten des Stoffwechsel (Wärmehaushalt, Gesamtoxydationen, Zuckerstoffwechsel) bedingt. Oft schon zu Anfang und auf die Dauer immer traten aber die Veränderungen im Fetthaushalt isoliert in die Erscheinung und blieben bestehen. Schärfere Lokalisierungen waren nicht möglich.

HOESCH hat diese Versuche sowohl bei Hunden wie auch bei Kaninchen bestätigt, KENNEY neuerdings (1931) auch bei Ratten. Es besteht wohl auch kein Zweifel, daß sie auf den Menschen übertragen werden können.

Damit ist ein Zentrum für den Fettstoffwechsel im Zwischenhirn ebenso gesichert wie die entsprechenden Zentren in gleicher Gegend für den Kohlenhydrat- und Eiweißumsatz. Hier haben wir die übergeordnete Stelle für die Regulation des Fettumsatzes anzunehmen. Wenn GLATZEL [(Z) S. 506] behauptet, der histologische Nachweis der intakten Hypophyse wäre noch kein Beweis dafür, daß sie auch funktionell normal geblieben ist, so ist darauf zu antworten, daß beim Entstehen der Fettsucht sich wahrscheinlich nach dem Prinzip der doppelten und mehrfachen Sicherungen auch die Funktion der Hypophyse geändert hat. Es ist das aber nicht primär geschehen, sondern sekundär, da wahrscheinlich die Hypophyse Vollzugsorgan für die Regulation des Fettstoffwechsels ist.

dieselben Schicksale haben aber wir sind noch nicht in der Lage von einer Sonder regulation von Cholesterin oder Lecithin zu reden

Der Stoffwechsel der Zelle wird vom Nervensystem enorm gedrosselt das zeigten Gewebsatmungsversuche von BÜCHNER u GRAFE sowie GRAFE REINWEIN u SINGER die bei 40 C und maximaler Sauerstoffversorgung im WARBURGschen Apparate weitgehend *unabhangig von Tierart und Organart* einen O Verbrauch von 0 2 cm³ pro 1 g Trockensubstanz in der Minute aufweisen Fur den Menschen ist das etwa das 18fache der tatsachlich im Leben gefundenen Werte Die Zellen erscheinen also fast wie fuhrerlose Massen lebendiger Substanz die ein Spielball ihrer Umgebung geworden sind Sie sind zwar Quelle dessen was wir Leben nennen aber die Intensitat und Richtung ihres Stromens bestimmen offenbar der Haupt sache nach die beiden großen Regulationssysteme die Inkretdrusen und vor allem das Nervensystem [GRAFE (Z)]

HOFMEISTER hatte fruher fur den Blutfettspiegel einen besonders wichtigen Indicator fur den Fettumsatz die Hypothese aufgestellt daß seine Konstanz durch direkte chemische Einwirkung auf die Fettzellen etwa ahnlich wie GRAFE u MEYTHALER spater nach *Art einer normalen Kurzschlußreaktion als einen* Regulationsweg fur den Kohlenhydratstoffwechsel hinsichtlich der Insulin produktion nachwiesen zustande kame Die Moglichkeit einer solchen lokalen Regulation ist nicht auszuschließen aber sie mußte erst bewiesen werden

Sicher dagegen ist der Nerveneinfluß Das Nervensystem hat offenbar wie schon erwahnt unter anderem die Aufgaben den Zellstoffwechsel in allen seinen Komponenten zu bremsen Daß das Fettgewebe seine eignen in ihm freiendigenden Nervenfasern besitzt wurde schon erwahnt BOEKE nimmt an daß sie para sympathischen Ursprungs sind

Wird das Fett von seinen Nervenbindungen getrennt so fangt es an zu wuchern Fett einzulagern und aus Kohlenhydraten Fett zu bilden So kann die Fettmenge bis zu 105% des Ausgangswertes ansteigen Dieser Prozeß findet in der Regel erst seinen Abschluß wenn die Nerven wieder regeneriert sind oder eine neue Nerven versorgung aus der Nachbarschaft sich eingestellt hat was gewohnlich nach einigen Wochen der Fall ist (HAUSBERGER u a [Lit bei GLATZEL (Z)])

Es ist bemerkenswert daß im Hunger das entnervte Fettgewebe nur sehr schwer und langsam sein Fett abgibt Das geschieht erst wenn das ubrige Korper fett schon weitgehend eingeschmolzen ist

Bei der Auffutterung soll das entnervte Fettgewebe nach KURÉ OI OKINAKA *im Gegensatz zu HAUSBERGER sich langsamer wieder mit Fett anreichern* als in der Norm

Durchschneidung großerer spinaler Nerven bedingt in dem peripheren Ver sorgungsgebiet oft Fettansatz weitgehend unabhangig von der Hohe des Blut fettes ja sogar bei Hypolipamie (HAUSBERGER) *Hierbei handelt es sich nicht nur* um eine Blutfettspeicherung sondern auch um eine Fettbildung aus Glykogen (WERTHEIMER) Sie tritt auch bei ausschließlicher Kohlenhydratnahrung ein (BAUER u WASSERMANN)

HAUSBERGER sowie KURÉ u Mitarb haben den Einfluß der Vorder und Hinter wurzeln von denen die ersteren sympathische die letzteren parasympathische Fasern fuhren getrennt untersucht Bei Durchschneidung der vorderen Wurzeln nahm das Fettgewebe der entsprechenden Seite zu Den gleichen Effekt hatte Sympathicusentfernung wahrend Reizung der gleichen Wurzeln das Fett zum Schwinden brachte Das Ergebnis war das gleiche wenn die parasympathischen Fasern fuhrenden hinteren Wurzeln oder das Spinalganglion ausgeschaltet wurden Daraus muß gefolgert werden daß der *Sympathicus das hemmende* also fett abgebende *der Parasympathicus das fettaufbauende System* ist

In jedem Falle handelt es sich also um vegetative Nerven. In gleicher Richtung spricht ein großes klinisches Material, das GOERING und RAAB zusammengestellt haben. Erwähnt sei die Hemihyper- und atrophie des Fettgewebes einer ganzen Körperseite oder von Teilen von ihr, die später auch zu besprechende Lipodystrophia progressiva sowie gewisse Formen der Lipomatose und Sklerodermie.

Wo aber sitzt die übergeordnete Stelle, von der alle diese vegetativen Fasern entspringen und die die normale Fettverteilung und den normalen Fettumsatz regelt?

Fettstoffwechselzentrum. ERDHEIM stellte in W. zuerst fest, daß der Fettstoffwechsel sich von den verschiedensten Stellen des Gehirns beeinflussen läßt, und ASCHNER hat wohl als erster ein Fettstoffwechselzentrum am Boden des Zwischenhirns vermutet. Eine Fülle von klinischen Beobachtungen bei Entzündungen und Tumoren, die zur Fettsucht führten, der sogenannten cerebralen Form, deuteten in die gleiche Richtung. GOERING und RAAB haben sie bis 192.—24 zusammengestellt und seit dem haben sie sich noch vervielfacht. Besonders erwähnt sei ein Fall von LUCE, in dem ein weicher hämorrhagischer Pons tumor ohne Läsion der Hypophyse den Boden des Zwischenhirns durchsetzte und zu Fettsucht führte. Solche und ähnliche Beobachtungen haben dann ERDHEIM, ASCHNER, OPPENHEIMER (Lit. bei GOERING) u. a. veranlaßt, den Schwerpunkt für die Fettregulation von der Hypophyse in das Zwischenhirn zu verlegen. Den zwingenden Beweis, daß hier tatsächlich das postulierte Zentrum für den Fettstoffwechsel gelegen ist, erbrachten aber erst GRAFE u. Mitarb. STRIECK, GRÜNTHAL u. MULHOLLAND. Sie setzten bei zahlreichen großen Hunden mit feinster Kanüle, durch die ein Tropfen von absolutem Alkohol oder von Argentum nitricumlösung injiziert wurde, im Zwischenhirn umschriebene Nekrosen, deren Sitz, Ausdehnung und Sekundärwirkungen von GRÜNTHAL mit den modernsten histologischen Methoden kontrolliert wurden. In zahlreichen Fällen kam es neben einer manchmal eintretenden z. T. erheblichen Stoffwechselsenkung zur Ausbildung einer generellen Adipositas und zwar auch dann, wenn in der Ernährung dem verminderten Bedarfe Rechnung getragen wurde. In den meisten Fällen konnte eine Mitbeteiligung der Hypophyse histologisch ausgeschlossen werden.

In allen Fällen von Verwendung von Argent. nitric.-Injektionen wurden Schädigungen der Kerne des Höhlengraus des 3. Ventrikels und zwar im wesentlichen der Kerne gefunden, deren Verletzungen nach eigenen Untersuchungen auch Störungen auf anderen Gebieten des Stoffwechsel (Wärmehaushalt, Gesamtoxydationen, Zuckerstoffwechsel) bedingt. Oft schon zu Anfang und auf die Dauer immer traten aber die Veränderungen im Fetthaushalt isoliert in die Erscheinung und blieben bestehen. Schärfere Lokalisierungen waren nicht möglich.

HOESCH hat diese Versuche sowohl bei Hunden wie auch bei Kaninchen bestätigt, KENNEDY neuerdings (1951) auch bei Ratten. Es besteht wohl auch kein Zweifel, daß sie auf den Menschen übertragen werden können.

Damit ist ein Zentrum für den Fettstoffwechsel im Zwischenhirn ebenso gesichert wie die entsprechenden Zentren in gleicher Gegend für den Kohlenhydrat- und Eiweißumsatz. Hier haben wir die übergeordnete Stelle für die Regulation des Fettumsatzes anzunehmen. Wenn GLATZEL [(Z) S. 506] behauptet, der histologische Nachweis der intakten Hypophyse wäre noch kein Beweis dafür, daß sie auch funktionell normal geblieben ist, so ist darauf zu antworten, daß beim Entstehen der Fettsucht sich wahrscheinlich nach dem Prinzip der doppelten und mehrfachen Sicherungen auch die Funktion der Hypophyse geändert hat. Ist das aber nicht primär geschehen, sondern sekundär, da wahrscheinlich die Hypophyse Vollzugsorgan für die Regulation des Fettstoffwechsels ist.

dieselben Schicksale haben aber wir sind noch nicht in der Lage von einer Sonder regulation von Cholesterin oder Lecithin zu reden

Der Stoffwechsel der Zelle wird vom Nervensystem *enorm gedrosselt* das zeigten Gewebsatmungsversuche von BUCHNER u GRAFE sowie GRAFE REINWEIN u SINOPR die bei 40 C und maximaler Sauerstoffversorgung im WARBURGschen Apparate weitgehend unabhangig von Tierart und Organart einen O Verbrauch von 0 2 cm³ *pro 1 g Trockensubstanz in der Minute aufweisen* Fur den Menschen ist das etwa das 18fache der tatsachlich im Leben gefundenen Werte Die Zellen erscheinen also fast wie fuhrerlose Massen lebendiger Substanz die ein Spielball ihrer Umgebung geworden sind Sie sind zwar Quelle dessen was wir Leben nennen aber die Intensitat und Richtung ihres Stromens bestimmen offenbar der Haupt sache nach die beiden großen Regulationssysteme die Inkretdrusen und vor allem das Nervensystem [GRAFE (Z)]

HOFMEISTER hatte fruher fur den Blutfettspiegel einen besonders wichtigen Indicator fur den Fettumsatz die Hypothese aufgestellt daß seine Konstanz durch direkte chemische Einwirkung auf die Fettzellen etwa ahnlich wie GRAFE u MEYTHALER spater nach Art einer normalen Kurzschlußreaktion als einen Regulationsweg fur den Kohlenhydratstoffwechsel hinsichtlich der Insulin produktion nachwiesen zustande kame Die Moglichkeit einer solchen lokalen Regulation ist nicht auszuschließen aber sie mußte erst bewiesen werden

Sicher dagegen ist der Nerveneinfluß Das Nervensystem hat offenbar wie schon erwahnt unter anderem die Aufgaben den Zellstoffwechsel in allen seinen Komponenten zu bremsen Daß das Fettgewebe seine eignen in ihm frei endigenden Nervenfasern besitzt wurde schon erwahnt BOEKE nimmt an daß sie para sympathischen Ursprungs sind

Wird das Fett von seinen Nervenbindungen getrennt so fangt es an zu wuchern Fett einzulagern und aus Kohlenhydraten Fett zu bilden So kann die Fettmenge bis zu 105% des Ausgangswertes ansteigen Dieser Prozeß findet in der Regel erst seinen Abschluß wenn die Nerven wieder regeneriert sind oder eine neue Nerven versorgung aus der Nachbarschaft sich eingestellt hat was gewohnlich nach einigen Wochen der Fall ist (HAUSBERGER u a [Lit bei GLATZEL (Z)])

Es ist bemerkenswert daß im Hunger das entnervte Fettgewebe nur sehr schwer und langsam sein Fett abgibt Das geschieht erst wenn das ubrige Korper fett schon weitgehend eingeschmolzen ist

Bei der Auffutterung soll das entnervte Fettgewebe nach KURÉ OI OKINAKA im Gegensatz zu HAUSBERGER sich langsamer wieder mit Fett anreichern als in der Norm

Durchschneidung großerer spinaler Nerven bedingt in dem peripheren Ver sorgungsgebiet oft Fettansatz weitgehend unabhangig von der Hohe des Blut fettes ja sogar bei Hypolipamie (HAUSBERGER) *Hierbei handelt es sich nicht nur* um eine Blutfettspeicherung sondern auch um eine Fettbildung aus Glykogen (WERTHEIMER) Sie tritt auch bei ausschließlicher Kohlenhydratnahrung ein (BAUER u WASSERMANN)

HAUSBERGER sowie KURÉ u Mitarb haben den Einfluß der Vorder und Hinter wurzeln von denen die ersteren sympathische die letzteren parasympathische Fasern fuhren getrennt untersucht Bei Durchschneidung der vorderen Wurzeln nahm das Fettgewebe der entsprechenden Seite zu Den gleichen Effekt hatte Sympathicusentfernung wahrend Reizung der gleichen Wurzeln das Fett zum Schwinden brachte Das Ergebnis war das gleiche wenn die parasympathischen Fasern fuhrenden hinteren Wurzeln oder das Spinalganglion ausgeschaltet wurden Daraus muß gefolgert werden daß der *Sympathicus das hemmende* also fett abgebende *der Parasympathicus das fettaufbauende System* ist

In jedem Falle handelt es sich also um vegetative Nerven In gleicher Richtung spricht ein großes klinisches Material das GOERING und RAAB zusammengestellt haben Erwähnt sei die Hemihyper und atrophie des Fettgewebes einer ganzen Korperseite oder von Teilen von ihr die spater auch zu besprechende Lipodystrophia progressiva sowie gewisse Formen der Lipomatose und Sklerodermie

Wo aber sitzt die ubergeordnete Stelle von der alle diese vegetativen Fasern entspringen und die die normale Fettverteilung und den normalen Fettumsatz regelt?

Fettstoffwechselzentrum ERDHEIM stellte m W zuerst fest daß der Fettstoffwech el sich von den verschiedensten Stellen des Gehirns beeinflussen laßt und ASCHNER hat wohl als erster ein Fettstoffwechselzentrum am Boden des Zwischenhirns vermutet Eine Fulle von klinischen Beobachtungen bei Entzundungen und Tumoren die zur Fettsucht fuhrten der sogenannten cerebralen Form deuteten in die gleiche Richtung GOERING und RAAB haben sie bis 1922—24 zusammengestellt und seit dem haben sie sich noch vervielfacht Besonders erwahnt sei ein Fall von LUCE in dem ein weicher hamorrhagischer Ponstumor ohne Lasion der Hypophyse den Boden des Zwischenhirns durchsetzte und zu Fettsucht fuhrte Solche und ahnliche Beobachtungen haben dann ERDHEIM ASCHNER OPPENHEIMER (Lit bei GOERING) u a veranlaßt den Schwerpunkt fur die Fettregulation von der Hypophyse in das Zwischenhirn zu verlegen Den zwingenden Beweis daß hier tatsachlich das postulierte Zentrum fur den Fettstoffwechsel gelegen ist erbrachten aber erst GRAFE u Mitarb STRIECK GRÜNTHAL u MULHOLLAND Sie setzten bei zahlreichen großen Hunden mit feinster Kanule durch die ein Tropfen von absolutem Alkohol oder von Argentum nitricumlosung injiziert wurde im Zwischenhiern umschriebene Nekrosen deren Sitz Ausdehnung und Sekundarwirkungen von GRÜNTHAL mit den modernsten histologischen Methoden kontrolliert wurden In zahlreichen Fallen kam es neben einer manchmal eintretenden z T erheblichen Stoffwechselsenkung zur Ausbildung einer generellen Adipo itas und zwar auch dann wenn in der Ernahrung dem verminderten Bedarfe Rechnung getragen wurde In den meisten Fallen konnte eine Mitbeteiligung der Hypophyse histologisch ausgeschlo sen werden

In allen Fallen von Verwendung von Argent nitric Injektionen wurden Schadigungen der Kerne des Hohlengraus des 3 Ventrikels und zwar im wesentlichen der Kerne gefunden deren Verletzungen nach eigenen Untersuchungen auch Storungen auf anderen Gebieten des Stoffwechsel (Warmehaushalt Gesamtoxydationen Zuckerstoffwechsel) bedingt Oft schon zu Anfang und auf die Dauer immer traten aber die Veranderungen im Fetthaushalt isoliert in die Erscheinung und blieben bestehen Scharfere Lokalisierungen waren nicht moglich

HOESCH hat diese Versuche sowohl bei Hunden wie auch bei Kaninchen bestatigt KENNEY neuerdings (1931) auch bei Ratten Es besteht wohl auch kein Zweifel daß sie auf den Menschen ubertragen werden konnen

Damit ist ein Zentrum fur den Fettstoffwech el im Zwischenhirn ebenso gesichert wie die entsprechenden Zentren in gleicher Gegend fur den Kohlenhydrat und Eiweißum atz Hier haben wir die ubergeordnete Stelle fur die Regulation des Fettumsatzes anzunehmen Wenn GLATZEL [(7) S 506] behauptet der histologische Nachweis der intakten Hypophyse ware noch kein Beweis dafur daß sie auch funktionell normal geblieben ist so ist darauf zu antworten daß beim Entstehen der Fettsucht sich wahrscheinlich nach dem Prinzip der doppelten und mehrfachen Sicherungen auch die Funktion der Hypophyse geandert hat Es ist das aber nicht primar geschehen sondern sekundar da wahrscheinlich die Hypophyse Vollzugsorgan fur die Regulation des Fettstoffwechsels ist

dieselben Schicksale haben aber wir sind noch nicht in der Lage von einer Sonder regulation von Cholesterin oder Lecithin zu reden

Der Stoffwechsel der Zelle wird vom Nervensystem enorm gedrosselt das zeigten Gewebsatmungsversuche von BUCHNER u GRAFE sowie GRAFE PLENWEIN u SINGER die bei 40° C und maximaler Sauerstoffversorgung im WARBURGschen Apparate weitgehend unabhangig von Tierart und Organart einen O Verbrauch von 0 2 cm³ pro 1 g Trockensubstanz in der Minute aufweisen Fur den Menschen ist das etwa das 18fache der tatsachlich im Leben gefundenen Werte Die Zellen erscheinen also fast wie fuhrerlose Massen lebendiger Substanz die ein Spielball ihrer Umgebung geworden sind Sie sind zwar Quelle dessen was wir Leben nennen aber die Intensitat und Richtung ihres Stromens bestimmen offenbar der Haupt sache nach die beiden großen Regulationssysteme die Inkretdrusen und vor allem das Nervensystem [GRAFE (Z)]

HOFMEISTER hatte fruher fur den Blutfettspiegel einen besonders wichtigen Indicator fur den Fettumsatz die Hypothese aufgestellt daß seine Konstanz durch direkte chemische Einwirkung auf die Fettzellen etwa ahnlich wie GRAFE u MEYTHALER spater nach Art einer normalen Kurzschlußreaktion als einen Regulationsweg fur den Kohlenhydratstoffwechsel hinsichtlich der Insulin produktion nachwiesen zustande kame Die Moglichkeit einer solchen lokalen Regulation ist nicht auszuschließen aber sie mußte erst bewiesen werden

Sicher dagegen ist der Nerveneinfluß Das Nervensystem hat offenbar wie schon erwahnt unter anderem die Aufgaben den Zellstoffwechsel in allen seinen Komponenten zu bremsen Daß das Fettgewebe seine eignen in ihm freiendigenden Nervenfasern besitzt wurde schon erwahnt BOEKE nimmt an daß sie para sympathischen Ursprungs sind

Wird das Fett von seinen Nervenbindungen getrennt so fangt es an zu wuchern Fett einzulagern und aus Kohlenhydraten Fett zu bilden So kann die Fettmenge bis zu 105% des Ausgangswertes ansteigen Dieser Prozeß findet in der Regel erst seinen Abschluß wenn die Nerven wieder regeneriert sind oder eine neue Nerven versorgung aus der Nachbarschaft sich eingestellt hat was gewohnlich nach einigen Wochen der Fall ist (HAUSBERGER u a [Lit bei GLATZEL (Z)])

Es ist bemerkenswert daß im Hunger das entnervte Fettgewebe nur sehr schwer und langsam sein Fett abgibt Das geschieht erst wenn das übrige Körper fett schon weitgehend eingeschmolzen ist

Bei der Auffutterung soll das entnervte Fettgewebe nach KURÉ OI OKINAKA im Gegensatz zu HAUSBERGER sich langsamer wieder mit Fett anreichern als in der Norm

Durchschneidung großerer spinaler Nerven bedingt in dem peripheren Ver sorgungsgebiet oft Fettansatz weitgehend unabhangig von der Hohe des Blut fettes ja sogar bei Hypolipamie (HAUSBERGER) Hierbei handelt es sich nicht nur um eine Blutfettspeicherung sondern auch um eine Fettbildung aus Glykogen (WERTHEIMER) Sie tritt auch bei ausschließlicher Kohlenhydratnahrung ein (BAUER u WASSERMANN)

HAUSBERGER sowie KURÉ u Mitarb haben den Einfluß der Vorder und Hinter wurzeln von denen die ersteren sympathische die letzteren parasympathische Fasern fuhren getrennt untersucht Bei Durchschneidung der vorderen Wurzeln nahm das Fettgewebe der entsprechenden Seite zu Den gleichen Effekt hatte Sympathicusentfernung wahrend Reizung der gleichen Wurzeln das Fett zum Schwinden brachte Das Ergebnis war das gleiche wenn die parasympathischen Fasern fuhrenden hinteren Wurzeln oder das Spinalganglion ausgeschaltet wurden Daraus muß gefolgert werden daß der *Sympathicus das hemmende* also fett abgebende *der Parasympathicus das fettaufbauende System* ist

In jedem Fall handelt es sich also um vegetative Nerven In gleicher Richtung spricht ein großes klinisches Material das GOERING und RAAB zusammengestellt haben Erwahnt sei die Hemihyper und atrophie des Fettgewebes einer ganzen Korperseite oder von Teilen von ihr die spater auch zu besprechende Lipo dystrophia progressiva sowie gewisse Formen der Lipomatose und Sklerodermie

Wo aber sitzt die ubergeordnete Stelle von der alle diese vegetativen Fasern entspringen und die die normale Fettverteilung und den normalen Fettumsatz regelt?

Fettstoffwechselzentrum ERDHEIM stellte in W zuerst fest daß der Fett stoffwechsel sich von den verschiedensten Stellen des Gehirns beeinflussen laßt und ASCHNER hat wohl als erster ein Fettstoffwechselzentrum am Boden des Zwischenhirns vermutet Eine Fulle von klinischen Beobachtungen bei Ent zundungen und Tumoren die zur Fett ucht fuhrten der sogenannten cerebralen Form deuteten in die gleiche Richtung GOERING und RAAB haben sie bis 1922—24 zusammengestellt und seit dem haben sie sich noch vervielfacht Besonders erwahnt sei ein Fall von LUCE in dem ein weicher hamorrhagischer Ponstumor ohne Lasion der Hypophyse den Boden des Zwischenhirns durchsetzte und zu Fettsucht fuhrte Solche und ahnliche Beobachtungen haben dann ERDHEIM ASCHNER OPPENHEIMER (Lit bei GOERING) u a veranlaßt den Schwer punkt fur die Fettregulation von der Hypophyse in das Zwischenhirn zu verlegen Den zwingenden Beweis daß hier tatsachlich das postulierte Zentrum fur den Fettstoffwechsel gelegen ist erbrachten aber erst GRAFE u Mitarb STRIECK GRUNTHAL u MULHOLLAND Sie setzten bei zahlreichen großen Hunden mit feinster Kanule durch die ein Tropfen von absolutem Alkohol oder von Argentum nitricumlosung injiziert wurde im Zwischenhiern umschriebene Nekrosen deren Sitz Ausdehnung und Sekundarwirkungen von GRUNTHAL mit den modernsten histologischen Methoden kontrolliert wurden In zahlreichen Fallen kam es neben einer manchmal eintretenden z T erheblichen Stoffwechselsenkung zur Aus bildung einer generellen Adipositas und zwar auch dann wenn in der Ernahrung dem verminderten Bedarfe Rechnung getragen wurde In den meisten Fallen konnte eine Mitbeteiligung der Hypophyse histologisch ausgeschlossen werden

In allen Fallen von Verwendung von Argent nitric Injektionen wurden Schadigungen der Kerne des Hohlengraus des 3 Ventrikels und zwar im wesent lichen der Kerne gefunden deren Verletzungen nach eigenen Untersuchungen auch Storungen auf anderen Gebieten des Stoffwechsel (Warmehaushalt Gesamt oxydationen Zuckerstoffwechsel) bedingt Oft schon zu Anfang und auf die Dauer immer traten aber die Veranderungen im Fetthaushalt isoliert *in die Erscheinung und blieben* bestehen Schärfere Lokalisierungen waren nicht moglich

HOESCH hat diese Versuche sowohl bei Hunden wie auch bei Kaninchen be statigt KENNEY neuerdings (1931) auch bei Ratten Es besteht wohl auch kein Zweifel daß sie auf den Menschen ubertragen werden konnen

Damit ist ein Zentrum fur den Fettstoffwechsel im Zwischenhirn ebenso ge sichert wie die entsprechenden Zentren in gleicher Gegend fur den Kohlenhydrat und Eiweißumsatz Hier haben wir die ubergeordnete Stelle fur die Regulation des Fettumsatzes anzunehmen Wenn GLATZEL [(Z) S 506] behauptet der histologische Nachweis der intakten Hypophyse ware noch kein Beweis dafur daß sie auch funktionell normal geblieben ist *so ist darauf zu antworten daß* beim Entstehen der Fettsucht sich wahrscheinlich nach dem Prinzip der doppelten und mehrfachen Sicherungen auch die Funktion der Hypophyse geandert hat Es ist das aber nicht primar geschehen sondern sekundar da wahrscheinlich die Hypophyse Vollzugsorgan fur die Regulation des Fettstoffwechsels ist

dieselben Schicksale haben aber wir sind noch nicht in der Lage von einer Sonderregulation von Cholesterin oder Lecithin zu reden

Der Stoffwechsel der Zelle wird vom Nervensystem enorm gedrosselt das zeigten Gewebsatmungsversuche von BÜCHNER u GRAFE sowie GRAFE REINWEIN u SINGER die bei 40 C und maximaler Sauerstoffversorgung im WARBURGschen Apparate weitgehend unabhängig von Tierart und Organart einen O Verbrauch von 0 2 cm³ pro 1 g Trockensubstanz in der Minute aufweisen Für den Menschen ist das etwa das 18fache der tatsächlich im Leben gefundenen Werte Die Zellen erscheinen also fast wie führerlose Massen lebendiger Substanz die ein Spielball ihrer Umgebung geworden sind Sie sind zwar Quelle dessen was wir Leben nennen aber die Intensität und Richtung ihres Stromens bestimmen offenbar der Hauptsache nach die beiden großen Regulationssysteme die Inkretdrüsen und vor allem das Nervensystem [GRAFE (Z)]

HOFMEISTER hatte früher für den Blutfettspiegel einen besonders wichtigen Indicator für den Fettumsatz die Hypothese aufgestellt daß seine Konstanz durch direkte chemische Einwirkung auf die Fettzellen etwa ähnlich wie GRAFE u MEYTHALER später nach Art einer normalen Kurzschlußreaktion als einen Regulationsweg für den Kohlenhydratstoffwechsel hinsichtlich der Insulinproduktion nachwiesen zustande käme Die Möglichkeit einer solchen lokalen Regulation ist nicht auszuschließen aber sie mußte erst bewiesen werden

Sicher dagegen ist der Nerveneinfluß Das Nervensystem hat offenbar wie schon erwähnt unter anderem die Aufgaben den Zellstoffwechsel in allen seinen Komponenten zu bremsen Daß das Fettgewebe seine eignen in ihm freiendigenden Nervenfasern besitzt wurde schon erwähnt BOEKE nimmt an daß sie parasympathischen Ursprungs sind

Wird das Fett von seinen Nervenbindungen getrennt so fängt es an zu wuchern Fett einzulagern und aus Kohlenhydraten Fett zu bilden So kann die Fettmenge bis zu 105% des Ausgangswertes ansteigen Dieser Prozeß findet in der Regel erst seinen Abschluß wenn die Nerven wieder regeneriert sind oder eine neue Nervenversorgung aus der Nachbarschaft sich eingestellt hat was gewöhnlich nach einigen Wochen der Fall ist (HAUSBERGER u a [Lit bei GLATZEL (Z)])

Es ist bemerkenswert daß im Hunger das entnervte Fettgewebe nur sehr schwer und langsam sein Fett abgibt Das geschieht erst wenn das übrige Körperfett schon weitgehend eingeschmolzen ist

Bei der Auffütterung soll das entnervte Fettgewebe nach KURÉ OI OKINAKA im Gegensatz zu HAUSBERGER sich langsamer wieder mit Fett anreichern als in der Norm

Durchschneidung großerer spinaler Nerven bedingt in dem peripheren Versorgungsgebiet oft Fettansatz weitgehend unabhängig von der Höhe des Blutfettes ja sogar bei Hypolipämie (HAUSBERGER) Hierbei handelt es sich nicht nur um eine Blutfettspeicherung sondern auch um eine Fettbildung aus Glykogen (WERTHEIMER) Sie tritt auch bei ausschließlicher Kohlenhydratnahrung ein (BAUER u WASSERMANN)

HAUSBERGER sowie KURÉ u Mitarb haben den Einfluß der Vorder und Hinterwurzeln von denen die ersteren sympathische die letzteren parasympathische Fasern führen getrennt untersucht Bei Durchschneidung der vorderen Wurzeln nahm das Fettgewebe der entsprechenden Seite zu Den gleichen Effekt hatte Sympathicusentfernung während Reizung der gleichen Wurzeln das Fett zum Schwinden brachte Das Ergebnis war das gleiche wenn die parasympathischen Fasern führenden hinteren Wurzeln oder das Spinalganglion ausgeschaltet wurden Daraus muß gefolgert werden daß der *Sympathicus das hemmende* also fettabgebende *der Parasympathicus das fettaufbauende System* ist

Etwas besser sind wir über den Verlauf der *efferenten* Bahnen orientiert vor allem durch die Untersuchungen von WERTHEIMER und BERLIN Sie ziehen vom Zwischenhirn durch die Medulla oblongata abwärts und verlassen das obere oder mittlere Brustmark Durchschneidung dieses Teils des Rückenmarks verhindert die Mobilisierung der Fettdepots so daß selbst bei maximalem Phlorrhizin diabetes Hyperlipämie und Leberverfettung ausbleiben Gleichzeitig sinkt oder erlischt die Ketogenese Eine bereits vorhandene Fettleber verliert rasch ihr Fett Durchschneidung des unteren Brustmarks ist ohne Einfluß auf Fettgehalt und Fettumsatz Entnervung der A hepatica wirkt wie obere Brustmarkdurchschnei dung was dafür spricht daß die efferenten Bahnen zur Leber im Splanchnicus verlaufen An Stelle des Fettschwundes kommt es zur Glykogeneinlagerung

Nach Durchschneidung des 3 und 4 Brustsegmentes bleibt auch die Hyper lipämie nach schweren Blutverlusten und großen Veronaldosen aus

Ein efferenter Nerv ist anscheinend auch der Vagus Jedenfalls vermochte USUELLI nach doppelseitiger tiefer Vagusdurchschneidung 10—15 Tage später Hyperlipämien bis zum 3fachen der Norm zu erzielen Die Hauptsteigerung be trifft dabei das Cholesterin Die Fettdepots werden entleert und gleichzeitig nimmt der Fettgehalt der Leber um das Doppelte gegenüber der Norm zu Es tritt also der antagonistische Einfluß gegenüber dem Sympathicus voll in die Erscheinung

Über die *efferenten Fasern* für den Fettstoffwechsel bei den *Inkretdrüsen* ist leider noch zu wenig Sicheres und Detaillierteres bekannt Daß sie vorhanden sind und in vegetativen Bahnen verlaufen kann keinem Zweifel unterliegen Nur bei der Hypophyse sind direkte Verbindungen mit dem Zwischenhirn durch den Hypophysenstiel auch histologisch festgestellt Allerdings lassen sich afferente und efferente Fasern auch hier nicht trennen

Ob die Inkretbildung und ausschüttung der Thyreoidea vom Sympathicus maßgebend beeinflußt wird ist noch strittig obwohl die anatomischen Zusammenhänge klar sind Die Stoffwechselsteigerung nach Halssympathicus reizung (HANEY) und die Abnahme der Wärmeregulation nach Entfernung der Thyreoidea (ASHER) sprechen dafür Ob auch die Carotissinusnerven deren elektrische Reizung eine starke Steigerung der Durchblutung und vielleicht auch der Inkretbildung der Schilddrüse bedingt (REIN) efferente Fettzentrumbahnen führen erscheint mir zweifelhaft Der Hauptantrieb für die Schilddrüse erfolgt jedenfalls auf dem Blutwege durch das thyreotrope Hormon des Hypophysen vorderlappens

Für die *Nebennieren* wird ein Zentrum im Brustmark angenommen von wo die Nervenbahnen in den N splanchnici verlaufen Diese enthalten sowohl sym pathische Fasern welche die Inkretbildung fördern sollen wie spinalparasym pathische welche die Inkretabgabe auslösen (Lit bei M REISS) Nachgewiesen oder zum mindesten sehr wahrscheinlich gemacht ist das allerdings nur für das Nebennierenmark und sein Produkt das Adrenalin aber es ist wohl schon aus ana tomischen Gründen ziemlich sicher daß Ähnliches auch für die Nebennierenrinde gilt

Der motorische Nerv für die Insulinproduktion ist nach den Untersuchungen von ZUNZ LA BARRE der Vagus Er dürfte wohl direkt oder indirekt Fasern vom Fettzentrum führen Daneben besteht auch eine Beteiligung sympathischer Fasern

Die *nervöse Versorgung der Keimdrüsen* geschieht durch den sympathischen N hypogastricus und den parasympathischen N pelvicus die ihre Verbindungen bis hinauf ins Großhirn haben

Wenn auch die Faserzüge im einzelnen oft nicht bekannt sind so spricht doch alles dafür daß das Regulationszentrum im Zwischenhirn vor allem durch das

Die anatomischen und funktionellen Beziehungen zwischen dieser Inkretdruse und dem Zwischenhirn sind so eng daß eine scharfe Trennung fur die meisten Vorgange vor allem wohl auf dem Gebiete des Stoffwechsels kaum moglich ist so daß man mit Recht von einem Zwischenhirn Hypophysensystem gesprochen hat

Welches ist nun der adaquate Reiz fur das nachgewiesene hypothalamische Zentrum? Neuere Untersuchungen von BROBECK sowie GASNIER u MAYER nehmen im Hypothalamus sehr empfindliche Chemoreceptoren an die auf die Anderungen des Blutzuckers ansprechen sollen Sinkt er unter die normale Hohe so meldet sich der Hunger und es kommt zu vermehrter Nahrungsaufnahme Bei seinem Steigen uber die Norm soll beim Fettsuchtigen die Nahrungsaufnahme nicht absinken so daß es zur Fettablagerung kommt

Wenn auch der Blutzucker als adaquater Reiz sicher eine sehr große Rolle spielt so scheint es mir doch zweifelhaft ob er der einzigste ist und andere Blutbestandteile fur diese Regulation bedeutungslos sind

Zunachst konnte man auch an die Hohe des Blutfettspiegels denken Dieser ist wie beim Blutzucker außerordentlich konstant Das gilt nicht nur fur Neutralfett sondern auch fur die Lipoide Er betragt beim Menschen nach den Zusammenstellungen von BURGER und PINCUSSEN 0 77% fur das Gesamtfett davon 0 16% fur Cholesterin und 0 188% fur Lecithin Bei Tieren sind die Werte z T sehr erheblich niedriger beim Kaninchen nur 0 18% Die Bedeutung dieser Konstanz ist vorlaufig noch unklar Es liegt hier auch keine einfache Analogie zum Blutzucker vor denn einmal ist es fraglich ob jede Korperzelle Fett verbrennen kann und ferner ist das Blutfett ja ein Gemisch verschiedener Fette

Aber die Konstanz ist da und wird normalerweise ziemlich zah festgehalten Das ist weder ein Zufall noch geschieht es von allein Es ist vielmehr ein Organisationsprinzip des Organismus das von irgendeiner Stelle aufrecht erhalten werden muß Ob dieser Ort wie sehr naheliegt tatsachlich das Zwischenhirn ist laßt sich ahnlich wie beim Blutzucker mit der eleganten Anastomosenmethode von ZUNZ u LA BARRE entscheiden Leider liegen aber m W bisher solche Versuche noch nicht vor Wenigstens war es bis 1938 als ich mit LA BARRE zuletzt uber diese Dinge sprach noch nicht der Fall

Chemische Stoffe denen man eine Einwirkung auf das Fettzentrum zuschreibt sind Lipoitrin Phlorrhizin und Veronal Die Lipamie senkende Wirkung des Lipoitrins unterbleibt nach Zerstorung von Tuber cinereum und Infundibulum (RAAB) Auch mechanische Reizungen durch Druck sind moglich So sahen MOLNAR u MARSOVSKI nach Kaolineinspritzung in die Cisterna cerebelli medullaris eine deutliche Verminderung des Fettgehaltes von Leber Nieren und Muskulatur Weitere Impulse werden dem Zentrum aber wahrscheinlich auf *afferenten Nervenbahnen* zufließen

Sichergestellt ist das fur das Großhirn wenn man die Lipamie als Indicator benutzt wozu man wohl berechtigt ist Diese wird bei Hunden und Katzen gesteigert nach psychischer Erregung (HIMWICH u FOULTON) Dasselbe ist der Fall bei der elektrischen Reizung der Pfoten bei Katzen (HIMWICH u Mitarb) wobei es ungeklart bleibt ob der Reiz hier direkt dem Zentrum zugeleitet wird oder den Weg uber das Großhirn (Schmerz Angsteffekte usw) nimmt Beweiskraftige Durchschneidungs oder Reizungsversuche von Nerven stehen bisher noch aus Sie werden sehr schwer wenn uberhaupt zu beschaffen sein da efferente und afferente Bahnen in ihnen kaum zu trennen sein werden Solche Versuche wurden wahrscheinlich zeigen daß in vielen Nerven afferente Bahnen fur den Fettumsatz verlaufen

Etwas besser sind wir über den Verlauf der *efferenten* Bahnen orientiert, vor allem durch die Untersuchungen von Wertheimer und Berlin. Sie ziehen vom Zwischenhirn durch die Medulla oblongata abwärts und verlassen das obere oder mittlere Brustmark. Durchschneidung dieses Teils des Rückenmarks verhindert die Mobilisierung der Fettdepots, so daß selbst bei maximalem Phlorrhizindiabetes Hyperlipämie und Leberverfettung ausbleiben. Gleichzeitig sinkt oder erlischt die Ketogenese. Eine bereits vorhandene Fettleber verliert rasch ihr Fett. Durchschneidung des unteren Brustmarks ist ohne Einfluß auf Fettgehalt und Fettumsatz. Entnervung der A. hepatica wirkt wie obere Brustmarkdurchschneidung, was dafür spricht, daß die efferenten Bahnen zur Leber im Splanchnicus verlaufen. An Stelle des Fettschwundes kommt es zur Glykogeneinlagerung.

Nach Durchschneidung des 3. und 4. Brustsegmentes bleibt auch die Hyperlipämie nach schweren Blutverlusten und großen Veronaldosen aus.

Ein efferenter Nerv ist anscheinend auch der Vagus. Jedenfalls vermochte Usuelli nach doppelseitiger tiefer Vagusdurchschneidung 10—15 Tage später Hyperlipämien bis zum 3fachen der Norm zu erzielen. Die Hauptsteigerung betrifft dabei das Cholesterin. Die Fettdepots werden entleert und gleichzeitig nimmt der Fettgehalt der Leber um das Doppelte gegenüber der Norm zu. Es tritt also der antagonistische Einfluß gegenüber dem Sympathicus voll in die Erscheinung.

Über die *efferenten Fasern* für den Fettstoffwechsel bei den *Inkretdrüsen* ist leider noch zu wenig Sicheres und Detaillierteres bekannt. Daß sie vorhanden sind und in vegetativen Bahnen verlaufen, kann keinem Zweifel unterliegen. Nur bei der Hypophyse sind direkte Verbindungen mit dem Zwischenhirn durch den Hypophysenstiel auch histologisch festgestellt. Allerdings lassen sich afferente und efferente Fasern auch hier nicht trennen.

Ob die Inkretbildung und -ausschüttung der Thyreoidea vom Sympathicus maßgebend beeinflußt wird, ist noch strittig, obwohl die anatomischen Zusammenhänge klar sind. Die Stoffwechselsteigerung nach Halssympathicusreizung (Haney) und die Abnahme der Wärmeregulation nach Entfernung der Thyreoidea (Asher) sprechen dafür. Ob auch die Carotissinusnerven, deren elektrische Reizung eine starke Steigerung der Durchblutung und vielleicht auch der Inkretbildung der Schilddrüse bedingt (Rein), efferente Fettzentrumbahnen führen, erscheint mir zweifelhaft. Der Hauptantrieb für die Schilddrüse erfolgt jedenfalls auf dem Blutwege durch das thyreotrope Hormon des Hypophysenvorderlappens.

Für die *Nebennieren* wird ein Zentrum im Brustmark angenommen, von wo die Nervenbahnen in den N. splanchnici verlaufen. Diese enthalten sowohl sympathische Fasern, welche die Inkretbildung fördern sollen, wie spinalparasympathische, welche die Inkretabgabe auslösen (Lit. bei M. Reiss). Nachgewiesen oder zum mindesten sehr wahrscheinlich gemacht ist das allerdings nur für das Nebennierenmark und sein Produkt, das Adrenalin, aber es ist wohl schon aus anatomischen Gründen ziemlich sicher, daß Ähnliches auch für die Nebennierenrinde gilt.

Der motorische Nerv für die Insulinproduktion ist nach den Untersuchungen von Zunz, La Barre der Vagus. Er dürfte wohl direkt oder indirekt Fasern vom Fettzentrum führen. Daneben besteht auch eine Beteiligung sympathischer Fasern.

Die *nervöse Versorgung der Keimdrüsen* geschieht durch den sympathischen N. hypogastricus und den parasympathischen N. pelvicus, die ihre Verbindungen bis hinauf ins Großhirn haben.

Wenn auch die Faserzüge im einzelnen oft nicht bekannt sind, so spricht doch alles dafür, daß das Regulationszentrum im Zwischenhirn vor allem durch das

vegetative Nervensystem mit allen am Fettstoffwechsel beteiligten Organen wie Fettdepots Leber und Hauptinkretdrüsen vielleicht sogar mit jeder Körperzelle in Verbindung steht Wie die Regulation im einzelnen erfolgt ist noch ein Rätsel und wird es vielleicht stets bleiben Wir haben auf diesem Gebiete der Stoffwechselvorgänge beim Warmblüter vielleicht den feinsten und kompliziertesten Mechanismus vor uns den es überhaupt auf der Welt gibt

Man denkt unwillkürlich an den Kapitän eines großen modernen Ozeandampfers der auf seiner Kommandobrücke vor einer Riesenschalttafel steht Dauernd gehen ihm von den verschiedensten Stellen des Schiffes durch Telefon Radar oder Lichtsignale Nachrichten zu auf die hin er sofort die zum tadellosen Funktionieren des Schiffes und seiner richtigen Fahrt notwendigen Anordnungen an die dafür geeigneten Stellen gibt

Der entscheidende Unterschied gegenüber einem nervösen Regulationszentrum ist aber daß die zweckmäßigen Maßnahmen beim Kapitän von einem denkenden bewußten Gehirne getroffen werden beim Nervenzentrum aber nach Art des telefonischen Fernselbstwählerverkehrs automatisch und normalerweise unfehlbar sicher in die Wege geleitet werden

Diese außerordentlich komplizierte selbsttätige Regulationszentrale bedarf zu ihrer Wirkung in der Peripherie der Energiezufuhr Zwar kann sie auf eine begrenzte Zeit auch auf Hunger umschalten Im allgemeinen ist sie aber in ihrem Betriebe von Art und Menge der Nahrungszufuhr abhängig Diese aber wird von außerhalb ihres engeren Bereiches gelegenen Faktoren wie Appetit und Beschaffungsmöglichkeiten bestimmt

Ein endogen bestimmender Faktor der auf sie als übergeordnete Befehlsstelle einwirkt ist die Großhirnrinde oder das was wir Psyche nennen So kann wie schon erwähnt Schreck und Angst vorübergehend in ihr Gefüge eingreifen Aber auch andere psychische Einwirkungen sind möglich

Normalerweise kommt es aber sehr rasch wieder zu einem Ausgleich und der normale Präzisionsbetrieb stellt sich wieder von selbst her ohne unser Wollen Wissen Zutun ja selbst Bewußtwerden

d) Die Konstanz des Körpergewichtes und seine Aufrechterhaltung beim normalen Menschen

Wenn man wie der Verfasser und viele Ärzte und Laien viele Jahre hindurch in Zeiten normaler Ernährung und bei voller Gesundheit jeden Morgen nüchtern nach Blase und Darmentleerung sein Nacktgewicht kontrolliert so ist man immer wieder erstaunt daß es mit kleinen Schwankungen von wenigen hundert Gramm nach oben und unten die hauptsächlich durch Schwankungen im Wasserhaushalt und in der Entleerung des Darmes bedingt sind viele Jahre hindurch konstant bleibt trotz aller Schwankungen der täglichen Nahrungsaufnahme und Motilität Selbst größere Gewichtszu und abnahmen wie sie durch Veränderungen der Lebensweise im Urlaub bei Bergtouren ja selbst bei Krankheiten sich einstellen werden sehr rasch wieder ausgeglichen Am zähesten hält der Magere Leptosome sein Körpergewicht konstant

Wenn auch die Körpermasse höchstens zu 18% aus Fett besteht und Wasser und Eiweißgehalt viel größeren Einfluß haben so darf man doch annehmen daß mit dem Körpergewicht auch die Fettmenge konstant geblieben ist Wie ist das möglich? Ein Hauptregulativ ist zweifellos das Bedürfnis nach Nahrungsaufnahme das *Hunger* oder Appetitgefühl und sein Erlöschen das *Sättigungsgefühl* Leider verfügen wir auch heute noch nicht über eine wirklich befriedigende Theorie über die Entstehung dieses elementarsten Naturtriebes Das hängt wohl damit zusammen daß es wahrscheinlich keine einheitliche Genese

hat. An Hypothesen hat es nicht gefehlt. Die meisten nehmen den Magen zum Ausgangspunkte, weil viele Menschen beim Hunger unangenehme Sensationen in der Magengegend haben. So machte A. VON HALLER die Leere des Magens und das Aneinanderreiben der Schleimhäute für den Hunger verantwortlich, während Füllung zur Sättigung führen soll. Wäre das richtig, so müßten Kranke, die transduodenal ernährt werden, dauernd unter Hunger leiden, und es müßte Magenaufblähung mit Luft ein Sattigungsgefühl herbeiführen. Beides ist aber nicht der Fall. WEBER, CARLSON sowie CANNON u. WASHBURNE stellten die Hungerkontraktionen des Magens und der Speiseröhre als Quelle des Hungergefühls in den Vordergrund, PAWLOW und seine Schule den succus psychicus („Hunger ist Magensaft"). Daß es keinesfalls der Magen allein ist, zeigen Beobachtungen an Kranken, die durch eine jejunale Fistel ernährt werden müssen und ein ausgesprochenes Hunger- und Sättigungsgefühl aufweisen können. HOLLANDER u. SOBER haben kürzlich (1930) wieder eine in dieser Beziehung sehr eindrucksvolle Beobachtung bei völligem Oesophagusverschluß mitgeteilt. Auch der Füllungszustand der Leber mit Reservestoffen ist in Betracht gezogen worden (SCHUR). Eine Reihe anderer Hypothesen rekurriert auf Besonderheiten der Blutzusammensetzung. In erster Linie ist dabei an den Blutzucker gedacht. Es kann auch keinem Zweifel unterliegen, daß eine Hypoglykämie selbst bei stark gefülltem Magen und vorher eingetretenem Sättigungsgefühl sehr starken Hunger, sogar ausgesprochenen Heißhunger auslösen kann, wie wir es nach Insulinüberdosierung beobachten. Das ist aber nicht der gewöhnliche Hunger, sondern ein pathologischer Hunger geht keineswegs immer mit sehr erniedrigten Blutzuckerwerten einher, wenn sie auch in der Regel morgens nüchtern am tiefsten liegen. Von BUNGE dichtete an eine Globulinvermehrung als Folge des Abbaues von Organeiweiß, KESTNER an eine Änderung der aktuellen Blutreaktion. BIEDL postulierte sogar ein besonderes Hungerhormon im Blute. STRANG u. MCCLUGAGE bringen das Sättigungsgefühl mit der spezifisch-dynamischen Nahrungswirkung in Verbindung. Auch bedingte Reflexe, corticale Verwertung von Sinneseindrücken, Vorstellungen und Erinnerungen sind herangezogen worden. Tatsächlich können ja fast von allen Sinnesorganen Appetit anregungen ausgehen. Man denke an den Anblick einer schon gedeckten Tafel, die mit besonderen Leckerbissen besetzt ist, an den Wohlgeruch kostbarer oder beliebter Speisen, selbst an die schnurgelnden Geräusche der Bratpfanne. Manchmal stellt sich sogar der Hunger erst bei Beginn des Essens ein. „L'appetit vient en mangeant", sagt der Franzose.

L. R. MÜLLER postuliert ein besonderes Hungerzentrum im Zwischenhirn und nahe den Wandungen des 3. Ventrikels. Er weist darauf hin, daß bei gelungenem Warmestich den Tieren stets die Freßlust vergeht. Wenn wirklich die Blutzusammensetzung von irgendeiner Bedeutung für das Entstehen des Hungergefühls ist, wofür außerordentlich viel spricht, so scheint mir die Annahme einer zentralen Stelle, an der das Nahrungsbedürfnis sich geltend macht und ins Bewußtsein tritt, tatsächlich unabweisbar. Eine andere Frage ist allerdings die sehr schwierige Lokalisation. Mit L. R. MÜLLER möchte auch ich in erster Linie an das Zwischenhirn denken.

Fast alle Hungertheorien enthalten wohl einen richtigen Kern, falsch ist nur ihre Verallgemeinerung. Hinsichtlich ihrer Besprechung und Kritik sei auf die geistreiche Darstellung von A. DURIG verwiesen. Das Hunger- und Sättigungsgefühl hat eben viele Entstehungsarten, und wir wissen heute noch nicht einmal, welches die wichtigste und verbreitetste ist.

Wie steht es nun mit der Feinheit und Schärfe dieses Regulationsprinzipes für die Nahrungsaufnahme? Ist es beim Normalen bis auf 1 oder maximal 10 Cal genau eingestellt? Davon kann wohl keine Rede sein, denn so elementar das

Hungergefuhl im Anfange auftreten kann im Verlaufe des Essens schwacht es sich immer starker ab und zwischen Aufhoren des Hungers und Auftreten eines ausgesprochenen Sattigungsgefuhles liegt eine gewisse Zeit und Calorienspanne Aber selbst wenn Hunger und Sattigungsgefuhl dem Calorienbedarf entsprechend sich sehr stark und prazise geltend machen sollten die Nahrungsaufnahme wird ja nicht von ihm allein beherrscht Beruf Arbeit Lebensgewohnheiten Sorgen und eine Menge anderer innerer und außerer Faktoren drangen es oft in den Hintergrund oder betauben es ganz So wird manchesmal weniger gegessen als notig ein anderes Mal mehr Vor allem die unkontrollierbare und im Versuch nicht zu erfassende Muskeltatigkeit kann außerordentlich wechseln und ihr wird keineswegs in der Nahrungsaufnahme Rechnung getragen Und trotz dem bleibt das Korpergewicht konstant Das ist nur moglich durch ausgleichende Kompensationen im Organismus Durchfuhrbar sind diese aber nur von einer zentralen Stelle aus Es muß also ein cerebrales Zentrum fur die Gewichtsregulierung existieren wie auch FELLINGER (Z) und vor ihm manche andere [Lit bei *FELLINGER (Z)] wenn auch in weniger praziser Form es vermutet haben* Wie es arbeitet wissen wir nicht genau In Betracht kommt die Einwirkung auf alle Ein und Ausgabeposten der Energiebilanz Auf alle die Fragen soll erst bei der Genese der Fettsucht naher eingegangen werden Alle Grunde sprechen dafur daß es im Zwischenhirn liegt und vielleicht mit dem fruher beschriebenen Fettstoffwechselzentrum identisch ist

Literatur

I Zusammenfassende neuere Darstellungen (Z)

BAHNER F Fettsucht u Magersucht Hdb d inn Med VII/I 4 Aufl S 978 (1955) — BARBORKA C J Present status of obesity Problem I Amer Med Assoc 14, Nr 11 S 1015 (1951) — BERGMANN G v Die Fettsucht OPPEH Hdb d Biochem IV 2 T 208 (1910) — BERGMANN G v u F STROEBE Die Fettsucht Hdb d Biochem 2 Aufl 7 Bd 562 (1927)

EDLBACHER LEUTHART Lehrbuch der physiologischen Chemie Berlin de Gruyter 1937 — EVANS F A Obesity in DUNCANS Diseases of metabolism 2 ed S 524 Philadelphia u London 1947

FELLINGER K Die Fettleibigkeit Berlin und Wien Urban & Schwarzenberg 1939 — FELIX K Physiologische Chemie Heidelberg Quelle und Meyer 1951

GLATZEL, H Fettsucht und Magersucht Hdb d inn Med 3 Aufl 6 Bd T 2 477 (1941) — GRAFE E Die pathol Physiol des Gesamtstoff und Kraftwechsels bei der Ernahrung des Menschen Munchen Bergmann 1923 — Die nervose Regulation des Stoffwechsels Hdb der Biochem 2 Aufl Bd 9 S 1 (1927) — Erg Werk Bd 3 S 687 (1936)

JOST H Intermediarer Fettstoffwechsel und Acidosis Hdb d norm u path Physiol 5 606 (1928)

KUHNAU J Die Fette im Stoffwechsel Hdb d Bioch 2 Aufl Erg Werk 3 S 641 (1936)

LANG K Der intermediare Stoffwechsel Berlin Gottingen Heidelberg Springer 1952 — LENHARTZ H Chemische Physiologie 10 Aufl Berlin Göttingen Heidelberg Springer 1952

NEWBURGH L H Obesity in Textbook of Endocrinology ed by R H WILLIAMS S 699 Philadelphia and London Saunders 1950

RYNEARSON E H and C F GASTINEAU Obesity Springfield (Ill) Thomas 1949

THANNHAUSER J Stoffwechsel und Stoffwechselkrankheiten Munchen Bergmann 1929

WHITE A Lipid metabolism in DUNCANS Diseases of metabolism 2 ed S 1 8 Philadelphia u London 1947

Weitere Literatur siehe unter Fettsucht Magersucht und Lipoidosen

II Einzelarbeiten

Anatomie und Physiologie des Fettgewebes

BISCHOFF zit bei PFLEIDERER Klin Wschr 1932 896 — BOEKE J Z mikrosk anat Forsch 32 275 (1933) 34 330 (1934) — BOZENRAAD Dtsch Arch klin Med 103 120 (1911) — BOUCHARD CH Compt rend 124 844 (1897)

HAUSBERGER J Beitr path Anat 102 415 (1939) — HERZOG E Klin Wschr 1948 S 641 — KEYS A and B BROZEK Body fat in adult man Physiologic Rev 33 245 (1953)

Moleschott zit bei H. Vierordt Anat physiol u physic Tab 3 Aufl 3 S Jena Fischer 1906
Nonidez J Anat Anz 84 289 (1937) — Amer J Anat 65 361 (1939) — Biol Rev 19 30 (1944)
Petersen K. A. Z Zellforsch 1a 761 (1932) 1 610 (1933)
Schirmer, O Arch exper Path u Pharmakol 89 63 (19 1) — Stöhr Ph Z Zellforsch 1 (1930) — Stöhr, Ph jr Mikros Anat des veget Nervensystem Berlin Springer 1928 — Zahlreiche Arbeiten in Z Zellforsch Bd 1—33 zuletzt 33 109 (1943) — Ferner Z Anat 104 133 (1935) — Sunder Plassmann P Z Anat 93 567 (1930) — Z Neur 14 411 (1933)
Voit C Hermanns Hdb d Physiol Bd 6 (1886)

Intermediärer Fettstoffwechsel

Bernhard K u E Fischer Helvet chim Acta 29 9 9 (1946) — Bleibtreu M Pflügers Arch 85 345 (1901) — Bloch K W Pittenberg and E Borek J of Biol Chem 1?4 311 (1944) 16 441 (1946) Breusch F Science 9 490 (1943) Enzymol 11 169 (1943) — Bürger M Med Welt 1938 4 9 — Buchanan J W Sakami S Gurin and D Wilson J of Biol Chem 1 9 69 (1945)
Chaikoff J L and D B Zilversmit Adv Biol a Med. Physics 1 3 (1948) — Chaikoff J L and others J of Biol Chem 190 ?) 478 (1951) 194 413 (19)
Dakin H D J of Biol Chem 6 203 1 (1909)
Embden G u Mitarb Hofmeisters Beitr z chem Physiol u Path 6 59 (190) 8 1 1 (1906) 11 318 3 3 (1908) — Filert M and S Dragstedt Amer J Physiol 14 316 (1946
Fishmann W and M Cohn J of Biol Chem 148 619 (1943) — Flaschenträger B Z physiol Chem 238 1 (1936) — Schweiz med Wschr 1938 961 — Fraser, A J Schulmann and H Stewart J of Physiol 103 3 6 (1944) — Fratzer A and H. Sammons Biochem J 1 (194) — Friedländer H J Chaikoff and C Entenman J of Biol Chem 1 8 231 (1945)
Grafe F Dtsch Arch klin Med 113 1 (1913)
Haurowitz Fortschritte der Biochemie 19 8 1947 Bd IV (1948) — Heuper W Die Ernährung 111 (1940) Hilditch F and M Neara Jl Soc Chem Ind 61 117 (1942) — Hurtley W H Quart J Med 9 301 (1915—16)
McKay F M J Clin Endocrin 3 101 (1 13) Knoop F Hofmeisters Beitr z chem Physiol u Path 6 1 0 (1904)
Leathes and Raper zit bei Leathes and Raper The fats London 192 — Lehninger A J of Biol Chem 164 291 (1946) Lusk G Science of nutrition 4 Aufl S 396 Philadelphia u London Saunders 1928 Lynen F Ann Chem 5 0 (1942)
MacLeod M u Mitarb C r A ad Sci (Par) 13 268 272 274 (1939 — Magnus Levy A Handb d Biochem 2 Aufl 8 4 (19) Markees Klin Wschr 193 841 — Mertens O u H Retz Über Intrapulm Oxydationen Akad d Wissensch Göttingen Mathem Nat Kl Sitzung vom 9 XI 4
Pflüger E Pflügers Arch 79 (189 Pettenkofer M u C Voit Z Biol 6 371 (18 0) Popjak G and M L Beeckmans Biochem J 4 233 (19 0) Popjak, G Nutrit Abstr a Rev 1 535 (13)
Rittenberg D and K Bloch J of Biol Chem 1o9 4 160 417 (1945) — Ruska Östreicher Arch exper Path u Pharmakol 1 4 (1934
Schoenheimer R and D Rittenberg J of Biol Chem 111 175 (1935) 120 03 1 5 (1937) J of B 111 381 (1936) mit K Bernhardt 123 07 713 (1940) mit Stetten 133 379 34 (1940) Schoenheimer, R. The dynamic State of Body Constituents Harv Univ Press Cambridge 194 Schonhoff B Pflügers Arch 99 191 (1903) — Stadie W K Sten, D Rittenberg and F Schoenheimer Amer J Physiol 11 (193 Stetten D and J S Lee p J of Biol Chem 1 1 413 (1943) mit Cl Boxer J of Biol Chem 1 1 60 1 (1944)
Verkade u van d Lee Z physiol Chem 20 07 (1934) — Verzár, F Erg d Physiol 32 4 1 (1931) und mit Laszt Biochem Z 2 0 3 (1934)
Weinhouse S G Medes and N F Floyd J of Biol. Chem 1 ol 1 8 411 194) — Wertheimer Hoffmann Pflügers Arch 1 28 (192) — Wieland H u C Rosenthal Ann Chem 55 41 (1943) — Wierzuchowski Ling J of Biol Chem 61 63 (19) — de Witt Stetten jun J of Biol Chem 140 143 (1941) mit Boxer 153 607 (1944)
Zechmeister Die Carotinoide Berlin 1934

Der Einfluß der Hormone

Gavin C and E W McHenry J of Biol Chem 141 613 (1941)

Die Wirkung des Inkretsystems

ABELIN u Mitarb Biochem Z 149 109 (1924) 174 232 (1926) 198 19 (1928) 229 165 189 211 (1930) — ANSELMINO HOFFMANN Klin Wschr 1931 2380 — Endokrinologie 17 289 (1936)

BERGMANN G v u F STROEBE Die Castration in OPPENH Hdb d Bioch 2 Aufl Bd 7 S 599 (1927) — BEST C H u J CAMPBELL J of Physiol 86 190 (1936) 92 91 (1938) — BLUMENFELD Endokrinologie 18 367 (1934) — BOMSKOV SCHNEIDER Klin Wschr 1939 12 — BRADY P O F W W LUKENS and S GURIN Science (Lancaster Pa) 113 41 (1951) — J of Biol Chem 193 459 (1951) — BURN Schweiz med Wschr 1938 932

CHAIKOFF J L u Mitarb Amer J Physiol 74 36 (1925) 116 543 (1936) — J of Biol Chem 120 647 (1937) 137 693 (1941) — CLEMENT G Arch Sci physiol 4 169 (1951)

DRAGSTEDT u Mitarb Amer J Physiol 11 175 (1936) — J Amer Med Assoc 114 (1940)

EITEL-LOHR LOESER Arch exper Path u Pharmakol 1 3 205 1933

FALTA W Wien klin Wschr 19 5 27

GEYER F P and others Endocrinology (Springfield Ill) 4 108 (1950) — J of Biol Chem 185 461 (1950) 190 437 (1951) — GRAFE E u F MEYTHALER Arch exper Path u Pharmakol 131 80 (1928) — GRAFE E Ärztl Wschr 1952 Nr 31 32 — GULZOW M Dtsch Arch klin Med 193 463 (1948)

HARRISON H C and C N H LONG J of Biol Chem 133 209 (1940) — HENRY F W Mc and J M PATTERSON Physiologic Rev 24 128 (1944)

JUNKMANN K u A SCHOLLER Klin Wschr 1932 1176

KFESER Arch exper Path u Pharmakol 179 310 (1935) — KLOSE VOGT Klinik u Pathol d Thymusdrüse Tübingen 1919 — KOHLER V u E J SCHNEIDER Klin Wschr 1948 729 — KUBO Fol endocrinol jap 7 168 (1931)

LEITER Z exper Med 62 717 (1928) u Mitarb Z klin Med 1 8 407 (1935) — LUBLIN Arch exper Path u Pharmakol 115 101 (1926)

OESTREICHER Arch exper Path u Pharmakol 182 589 (1936)

PAYNE P W Endokrinologie 4 305 (1949) — PFLUGER E Die teleolog Mechanik d lebend Natur Pflugers Arch 15 57 (1877) und Monographie Bonn Cohen 1877

RAAB Wien Arch klin Med 17 439 (1928) 18 387 (1929) — Z exper Med 89 616 (1933) — REED J of Biol Chem 96 313 (1932) — REISS M Handb d Biochem 2 Aufl Erg Bd 3 226 u 956 (1936)

SANO Trans jap path Soc 18 u 19 (1929) — SCHULTZE Arch Gynak 155 157 (1933) — SCOZ u Mitarb Soc biol sper (ital) 9 441 u 443 (1934) 10 680 u 682 (1935) — Arch di Sci biol 17 262 (1932) 18 385 (1933) 20 356 u 373 (1934) 22 142 (1936) — SMITH J Amer Med Assoc 88 158 (1927) — STADIE W C J Clin Invest 19 843 (1940) u Harvey Lectures 37 129 (1941/42) Baltimore Williams and Wilkins — STETTEN D — J SALCEDO J of Biol Chem 156 27 (1944)

TRENDELENBURG P Die Hormone Bd 2 Berlin Springer 1934

VERZAR Erg Physiol 32 421 (1931) — Biochem Z 270 24 35 (1934)

Regulation durch das Zentralnervensystem

ASCHNER B Med Klin 1924 1681 — Klin Wschr 1929 2043 — Z klin Med 116 669 (1931) 121 459 (1932) — ASHER L Klin Wschr 1933 392

BAUR WASSERMANN Verh dtsch Ges inn Med 403 (1952) — BERLIN Z exper Med 87 151 (1933) — BOEKE Z mikrosk anat Forsch 33 (1933) 35 (1934) — BRODECK J P Physiologic Rev 26 541 (1946) — BUCHNER O u F GRAFE Klin Wschr 1924 986 — BURGER M Erg inn Med 34 583 (1928)

DRIESCH H Die Philosophie des Organischen 2 Aufl Leipzig 1921

ERDHEIM Sitzgsber Akad Wiss Math naturwiss Kl Wien 113 537 (1904)

GASNIER A et A MEYER Ann de Physiol 15 145 (1939) — GOERING D Z Anat II Abt 8 312 (1922) — GRAFE E H REINWEIN G SINGER Biochem Z 165 102 (1925) — GRAFE E u F MEYTHALER Arch exper Path u Pharmakol 131 80 (1928) — GRAFE F u E GRUNTHAL Klin Wschr 1920 1013 — GRUNTHAL E N MULHOLLAND u F STRIECK Arch exper Path u Pharmakol 145 35 (1929) — GRUNTHAL, E Z Neur 1 0 157 (1929) — Fortschr Neur 12 (1930)

HANEY Amer J Physiol 102 249 (1932) — HAUSBERGER J Z mikrosk anat Forsch 36 231 (1934) — Klin Wschr 1935 7 — Dtsch Arch klin Med 180 274 (1937) — Virchows Arch 302 640 (1938) — Arch exper Path u Pharmakol 18 655 (1937) 19 530 (1939) — HIMWICH FOULTON Proc Soc Exper Biol a Med 29 236 (1931) — HOFMEISTER F Chem Steuerungsvorgange im Tierkorper Schriften der wissensch Gesellsch Straßburg H 17 — HOESCH Z inn Med 193 655

Kant I Kritik der Urteilskraft 2 T § ᴗ (1 50) — Kuré K Oi u Okinaka Klin Wschr 193 1/89 1938 1366
Luce Dtsch Z Nervenheilk 68/69 187 (19_1)
Molnar u Marsovsky Dtsch Arch klin Med 1 8 4 0 (1936)
Pincussen Handb d Bioch 2 Aufl Erg Werk _ 66 (1934)
Laab W Wien Arch inn Med 7 443 (1924) — Z exper Med 40 170 (19 6) 89 ᴗ88 (1933) 90 " 9 (1933) — Pein H Klin Wschr 193 1636 — Peiss M Nebennieren Handb d Bioch Aufl Erg Werk 3 9 7 (1936)
Usuelli Arch Farmacol sper ᴗ9 9 (1930)
Vogt Arch exper Path u Pharmakol 1 1 9 (1931)
Wertheimer Pflugers Arch 213 69 2/9 80 u 298 (19 6)
Zunz 1 et J La Barre Arch int rnat Physiol 9 ᴗ (19_)

Die Konstanz des Korpergewichtes und seine Aufrechterhaltung beim gesunden Menschen

Biedl A Innere Sekret 4 Aufl Berlin und Wien Urban & Schwarzenberg 19 _ — von Bunge G zit bei A Durig u L R Muller
Cannon W B and A L Washburne Amer J Physiol 9 441 (191) — Carlson A J The Control of Hunger in Health and Disease Univ of Chicago Press
Durig A Denkschrift uber den Hunger Sitzgsber Akad Wiss Wien Math naturwiss Kl 113 Abt III (1909) — Beiheft Wien klin Wschr 1909
Haller A von zit bei K Fellinger (Z) S 40 — Hollander F and H A Sober Federat Proc 9 6 (1950) zit bei Barborka (Z)
Festner, O zit bei L P Muller
Muller L P Lebensnerven und Lebenstriebe 3 Aufl 9 0 Berlin Springer 1931
Pawlow zit bei A Durig u L P Muller
Schur H Klin Wschr 19 9 ᴗ9 — Strang J M and Mc Clugage Amer J Med Sci 181 3 6 (1931) 18 49 (1931)
Weber zit bei A Durig u L P Muller

2 Die Fettsucht

Von Fettsucht oder Fettleibigkeit sprechen wir im allgemeinen dann wenn das Korpergewicht den Normalwert um mindestens + 20% uberschreitet Hinsichtlich der Feststellungen des Normalgewichtes sei auf die entsprechenden Methoden und Angaben bei Besprechung der Unterernahrung verwiesen An dieser Stelle sei noch die kurzlich erschienene neue Tabelle von F Bahner (Tab 60) zum Abdruck gebracht uber Korperlange und Gewicht Schwankungen nach oben und unten um 10 sind noch als normale Breite anzusehen Das mit Hilfe von Formeln und Tabellen errechnete Normalgewicht ist nicht immer identisch mit dem Optimalgewicht im Einzelfalle Dieses laßt sich nur empirisch feststellen Es ist das Gewicht bei dem der betreffende Mensch sein Maximum an Wohlbefinden und Leistungsfahigkeit aufweist Das Optimalgewicht kann im Laufe eines langen Lebens schwanken und pflegt von den 50er Jahren ab im allgemeinen in seinem Betrage abzunehmen Die Abweichungen gegenuber den schematisch berechneten Normalwerten konnen ± 15% betragen

Fur die Steigerung des Korpergewichtes ist aber nicht nur maßgebend die Fettmenge sondern auch die Muskulatur Man braucht nur an fettarme ubergewichtige Athleten zu denken Ein Maß fur die Muskelmasse im Korper ist nach Shaffer (Z) die Menge des im Harne ausgeschiedenen Kreatinins Talbot Broughton (Z) haben diese in Beziehung zum Korpergewicht gesetzt und den Quotienten

$$\text{Muskelmasse} = \frac{\text{mg Kreatinin in 24 Std}}{\text{Gewicht in kg}}$$

gebildet Bei normalem Korpergewicht liegt dieser bei etwa 20 mit zunehmender Fettleibigkeit sinkt er ab bis 14 und darunter Bei Menschen mit sehr kummerlich

Tabelle 60 *Körperlänge und Gewicht Erwachsener*
(15—30 Jahre Gewicht ohne Kleider)
(Nach Veröffentlichungen des Life Extension Institute of New York übernommen aus Wissenschaftliche Tabellen J R Geigy AG Basel 1953)

Es sind in der Tabelle zu einer Körperlange 3 Gewichte gegeben 1 Durchschnittsgewicht für Personen mit mittelschwerem Knochenbau (fettgedruckt) 2 Gewicht von Personen mit leichtem Knochenbau (oberhalb der fettgedruckten Zahlen) 3 Gewicht von Personen mit *schwerem Knochenbau (unterhalb der fettgedruckten Zahlen)*

Formeln für Normalgewicht

Nach BROCA Sollgewicht in kg = Körperlänge in cm minus 100

Nach BORNHARDT Sollgewicht in kg = $\frac{\text{Länge in cm} \times \text{mittlerer Brustumfang in cm}}{240}$

♀					♂				
Körperlänge in cm	Gewicht in kg				Körperlänge in cm	Gewicht in kg			
	15 Jahre	0 Jahre	5 Jahre	30 Jahre		15 Jahre	0 Jahre	5 Jahre	30 Jahre
142 5	40 8 **45 3** 51 2	43 0 **47,6** 53 0	44 0 **49 0** 55 3	45 3 **50,3** 56 6	150	41 7 **46,2** 51 6	45 8 **50,7** 57 1	47 6 **43 0** 59 3	49 4 **54 8** 61 6
145	41 2 **45 8** 51 6	43 5 **48 5** 53 9	44 8 **49 8** 56 2	46 2 **51,2** 57 5	152 5	42 6 **4[illegible] 1** 53 0	46 7 **51 6** 58 0	48 5 **43 9** 60 7	50 3 **5[illegible] 7** 6[illegible] 5
147 5	41 7 **46 2** 52 1	44 4 **49 4** 55 7	45 8 **50 7** 57 1	47 1 **52 1** 58 4	155	43 5 **48 5** 54 4	47 6 **[illegible]3 0** 59 3	49 4 **54 8** 61 6	51 **46 6** 63 4
150	42 6 **57,1** 53 0	45 3 **50,3** 56 6	46 7 **51,6** 58 0	47 6 **53 0** 59 8	157 5	44 9 **49 8** 56 2	48 9 **54 5** 61 2	50 7 **46 2** 63 0	52 1 **48 0** 65 [illegible]
152 5	43 5 **48 5** 54 4	46 7 **51 6** 58 0	47 1 **52 6** 59 3	48 5 **53 9** 60 7	160	46 2 **51,[illegible]** 57 5	50 3 **5[illegible] 7** 62 5	5[illegible] 1 **58 0** 65 2	53 5 **49 3** 66 6
155	44 8 **49 8** 55 3	47 6 **53 0** 59 8	48 5 **53 9** 60 7	49 8 **55 3** 62 1	162 5	47 6 **53 0** 59 3	51 6 **5[illegible] 4** 64 8	53 9 **59 8** 67 0	55 3 **61 [illegible]** 68 9
157 5	46 2 **51 2** 57 5	48 9 **54 4** 61 2	50 3 **55 7** 62 5	51 2 **5[illegible] 6** 63 9	165	49 4 **54 8** 61 6	52 5 **59 3** 66 6	5[illegible] 7 **61 6** 69 3	56 6 **63 0** [illegible]0 7
160	47 1 **52 4** 59 3	50 3 **55 9** 62 5	51 2 **57,1** 64 3	52 5 **58 4** 65 7	167 5	51 2 **56 6** 63 4	55 3 **61 [illegible]** 68 9	57 1 **63 4** 71 1	58 4 **6[illegible] 8** [illegible] 9
162 5	48 9 **54 5** 61	51 2 **57 1** 64 3	52 5 **58 4** 65 7	53 9 **59 8** 67 [illegible]	170	52 5 **58 4** 65 7	56 6 **63 0** 70 7	58 9 **6[illegible] 2** 73 4	59 8 **6[illegible] 6** 74 7
165	50 7 **6[illegible] [illegible]** 53 4	53 0 **58 9** 66 1	54 4 **60 [illegible]** 6[illegible] 5	55 7 **[illegible]1 6** 69 3	172 5	54 4 **[illegible]0 2** 67 5	58 4 **64 8** 74 0	60 2 **67 0** 75,2	61 6 **[illegible]8 4** 77 0
16 5	52 1 **68 0** 55 2	54 9 **60 [illegible]** 68 4	55 7 **[illegible]1** 69 8	57 1 **63 4** 71 6	175	55 7 **6[illegible] 1** 69 8	59 8 **[illegible]** 74 [illegible]	62 1 **[illegible]8 9** 77 5	63 9 **[illegible]0,[illegible]** 79 3
170	53 9 **59 [illegible]** 67 [illegible]	56 2 **6[illegible]** 70 2	57 5 **63 9** 71 6	58 [illegible] **6[illegible]** 73 4	177 5	58 0 **64 3** 7[illegible] 0	61 6 **68 4** [illegible]7 0	63 0 **[illegible]1 1** 79 7	65 7 **[illegible]9** 8[illegible] 0

[1] Das Gewicht der dreißiger Jahre sollte beim Gesunden während des ganzen Lebens beibehalten werden

Tabelle 60 (Fortsetzung)

♀					♂				
Körperlänge in cm	Gewicht in kg				Körperlänge in cm	Gewicht in kg			
	15 Jahre	20 Jahre	25 Jahre	30 Jahre		15 Jahre	20 Jahre	25 Jahre	30 Jahre
	[illegible]3	[illegible]	59,3	60,2		59,8	63,9	66,1	68,0
17[illegible]5	61,[illegible]	63,9	[illegible]	[illegible]0	180	[illegible]6,[illegible]	70,7	[illegible]3,4	[illegible]
	69,3	72,0	73,8	75,7		74,7	73,3	8[illegible],4	85,2
	57,1	59,3	60,7	61,6		6[illegible],1	65,7	68,4	70,7
175	63,4	6[illegible]	6[illegible],5	[illegible]8,4	183	[illegible]8,9	72,9	[illegible]1	[illegible]4
	71,6	73,8	7[illegible],7	77,0		7[illegible]	8[illegible],0	8[illegible],6	8[illegible],9
	[illegible]9,3	60,7	[illegible]1	63,4		63,9	68,0	71,1	72,9
1[illegible]8	[illegible]7	6[illegible]	[illegible]8,9	6[illegible]	18[illegible],5	[illegible]1,1	[illegible]	[illegible]8,5	[illegible]1,1
	73,9	76,1	77,[illegible]	76,9		[illegible]9	84,7	89,3	91,1
	61,[illegible]	63,0	63,4	64,8		66,1	69,8	73,0	7[illegible],7
180	68,0	[illegible]9,8	[illegible]0	[illegible]0	188	[illegible]3,4	[illegible]4	[illegible]1,1	83,8
	[illegible]0,1	[illegible]8,4	[illegible]9,7	81,1		8[illegible],4	87,0	91,1	84,[illegible]

[1] Das Gewicht der dreißiger Jahre sollte beim Gesunden während des ganzen Lebens beibehalten werden.

entwickelter Muskulatur muß auch dann schon von einer Fettsucht gesprochen werden, wenn bei kaum erhöhtem Körpergewicht Fettwulste sich im Gesicht, im Nacken, am Rumpf und in der Gesäßgegend entwickelt haben und die Bauchhaut nach ODDER (Z) bei Aufheben eine Hautfalte unterhalb des Nabels erheblich über 3 cm dick ist. Nicht jedes Übergewicht ist ohne weiteres als vermehrte Fettablagerung anzusehen. Übergewichte können auch durch ungewöhnlich schweres Knochensystem oder abnorm entwickelte Muskulatur beim Athleten bedingt sein. Die Frage, ob wirklich eine Fettsucht vorliegt, ist daher in jedem Falle auf Grund der besonderen Konstitution evtl. durch Dickenmessung der Hautfalten (LAUTER u. a.) noch genauer zu klären. Es gibt auch eine Fettsucht bei normalem oder kaum erhöhtem Gewicht, wenn der Körperbau sehr grazil und die Körpermuskulatur sehr schlecht entwickelt ist.

C. VON NOORDEN hat mit Recht darauf hingewiesen, daß es auch eine relative Fettsucht gibt, d. h. das Körpergewicht bewegt sich zwar noch in normalen Grenzen, aber die Fettmenge ist für den übrigen Körperbefund zu hoch. Es gilt das im allgemeinen wohl nur für Kranke, besonders für Patienten mit Kreislaufleiden, Arthritiker, Emphysematiker und Gelähmte. Sie müssen oft auch dann einer Fettsuchttherapie unterzogen werden, wenn sie normal- oder sogar etwas untergewichtig sind.

a) Vorkommen und Erblichkeit

Von allen Stoffwechselkrankheiten ist die Fettsucht die häufigste und am leichtesten festzustellende. Sicher gilt das für Länder mit *normaler Ernährung*. Während der jahrelangen hochgradigen Unterernährung galt es für Deutschland nicht mehr. Heute aber trifft es wieder zu. Sobald in Deutschland die Nahrungsmittelversorgung wieder einigermaßen normal wurde, stieg auch die Zahl der Fettsüchtigen wieder gewaltig an. Sehr eindrucksvoll geht das aus einer eben erschienenen Kurve (Abb. 63) von GROSSE-BROCKHOFF hervor, der das Adipositasmaterial der Bonner mediz. Klinik mit 34000 Kranken der Jahre 193[illegible]–19[illegible] bearbeitete. In den Jahren 1933–193[illegible] betrug der Anteil der Fettsüchtigen (mit über 10% Übergewicht) an der Gesamtzahl 9–10%. Von 1939 an begannen parallel mit dem Absinken der Calorienzufuhr die Zahlen bis auf 2% im Jahre 194[illegible] zu fallen, um dann mit der zunehmenden Normalisierung der Nahrung jäh auf 11% im Jahre 1[illegible] anzusteigen.

Wir haben das gleiche in den Jahren 1922—1926 nach dem ersten Weltkriege gesehen und sehen es heute wieder Es liegt in der Constitution vieler Menschen daß der unterernährte Organismus bei wieder normaler Ernährung in seinem Regenerations betrieben über das Ziel hinausschießt Der weitgehend außer Funktion gesetzte Regulationsapparat für die Konstanz des Körpergewichtes (vgl S 368) ist zunächst noch in Unordnung geraten und kann sich erst allmählich wieder einspielen

Über die *Häufigkeit* der Fettleibigkeit lassen sich für Deutschland keine genauen Angaben machen Die Mortalitätsstatistiken versagen weil als Todesursache meist nicht das Grundleiden sondern die schließlich zum Tode führenden Komplikationen meist Kreislauf und Nierenleiden oder interkurrente Krankheiten angegeben werden Unter den Morbiditätsziffern erscheinen für gewöhnlich nur die schweren Fälle die in ärztliche Behandlung kommen

Nach einer Statistik der *Metropolitain Life Insurance Comp* von 1943 waren in den USA 15 Millionen Amerikaner übergewichtig davon Fettsüchtige d h mit einem Übergewicht von mindestens 20% 5 Millionen (ARMSTRONG u Mitarb) Für Deutschland fehlen leider ähnliche Statistiken

Über ein beschränktes aber besonders eingehend bearbeitetes amerikanisches Material berichten DUBLIN u LOTKA (1936) Danach wurden bei einer Lebensversicherungsgesellschaft von 60000 Anträgen auf Aufnahme 2 66% wegen zu starker Fettsucht abschlägig beschieden Interessant ist dabei die Verteilung auf die Geschlechter und Lebensalter wie folgende kleine Tabelle 61 zeigt

Tabelle 61

Alter	Männer	Frauen %
unter 35 Jahre	1 2	2 1
35—54 Jahre	4 0	10
55 Jahre und darüber	4 8	10 4
Durchschnitt	2 1	4 0

Die Fettsucht bei Frauen ist *also fast doppelt so groß wie* bei Männern und in den mittleren und höheren Lebensalter vielfach höher als in jüngeren Jahren Das stimmt auch mit anderen Statistiken und der gewöhnlichen ärztlichen Beobachtung überein

So fand PREBLE daß unter 1000 Fettsüchtigen sich 75 6% Frauen und nur 24 4% Männer befanden 32 3% der Gesamtzahl entfiel auf das 5 Jahrzehnt 23 1% auf das 4 und 26 4% auf das 6 im 3 und 7 waren es nur 8% Verheiratete sind weit stärker betroffen als Unverehelichte

Ferner sei noch eine wahrscheinlich viele Hunderttausende oder Millionen umfassende Statistik von IRELAND LOVE u DAVENPORT bei den Rekrutierungen für die amerikanische Armee im ersten Weltkriege (1917/18) erwähnt Dabei wurden *im Durchschnitt 1 8% Fettleibige festgestellt* wobei die Zahlen für die einzelnen Bundesstaaten in den weiten Grenzen von 0 3 – 5 73% enorm differierten Dabei ist zu bedenken daß der Hauptsache nach nur Männer zwischen 18 und 40 Jahren untersucht wurden Die enorme Häufigkeit der Fettsucht jedenfalls in Amerika geht auch aus diesen *Zahlen sehr eindrucksvoll hervor*

Es ist bekannt daß die Adipositas rassenmäßig sehr verschieden verbreitet ist Während die Juden Chinesen und andere Orientalen sehr dazu neigen ist sie bei Romanen und vor allem nordischen Völkern sehr viel seltener Genauere Angaben darüber habe ich nicht finden können

Wie steht es nun mit den *Erblichkeitsverhältnissen*? Erhebt man sehr sorgfältige Anamnesen so läßt sich in einem sehr hohen Prozentsatz feststellen daß weitere Fettleibige in der Aszendenz oder Blutsverwandtschaft vorhanden sind Die Einzelzahlen schwanken allerdings außerordentlich BRUGSCH (Z) *findet nur 40%* BAUER und GIGON sogar 90% positive Angaben Dazwischen liegen die Werte von BOUCHARD (Z) (46%) LICHTWITZ (Z) (50%) und VON NOORDEN (Z) (70% sehr

große jüdische Klientel) In meinem eigenen Material von über 2000 Fällen waren es rund 50% Demgegenüber steht LAUTER mit seiner Behauptung daß man von einer erbbedingten Fettsucht mit größter Vorsicht sprechen kann allein Nach ihm sollen evtl Erbfaktoren nicht im Fettgewebe selbst sondern höchstens in verschiedenen Nebengenen für Körperbau Gefäßsystem und Endocrinium zur Geltung kommen

Zur exakten Beantwortung der Frage welche Rolle Erblichkeit und welche Rolle Umwelteinflüsse bei der Entwicklung einer Krankheit spielen ist am zweckmäßigsten die Zwillingsmethode (Lit bei v VERSCHUER u HANHART u a)

O v VERSCHUER hat ganz allgemein bei Hunderten von ein und zweieiigen Zwillingpaaren für das Körpergewicht eine Relation Umwelt zu Erbeinfluß von 1 2 für die Körpergröße von 1 10 4 festgestellt Die Körpergröße ist also über 5mal stärker erbbedingt als das Körpergewicht

Besonders wichtig sind die Ergebnisse der Untersuchung von eineiigen Zwillingen CAMERER u SCHLEICHER haben solche bei 3 weiblichen Paaren mitgeteilt Im 1 Falle handelte es sich um 7jährige weibliche Zwillinge mit einem Übergewicht von 6 4 und 6 7 kg ohne Anhaltspunkt für innersekretorische Störungen Auffallend war die Gleichartigkeit der Fettverteilung bei beiden Mädchen Im 2 Falle waren es 53jährige Frauen in der Menopause die eine unverheiratet mit 20 4 kg die andere kinderlos verheiratet mit 29 2 kg Übergewicht Auch hier war die regionäre Ausbildung der Fettsucht [Abbildung bei GLATZEL (Z)] außerordentlich ähnlich Der 3 Fall betraf [illegible]jährige verheiratete Zwillinge mit Kindern in Menopause mit 52 4 bzw 72 2 kg Übergewicht das gleichmäßig in den 40er Jahren sich entwickelte Der große Gewichtsunterschied ist durch die Diäteinschränkung des leichteren Zwillings bedingt Ein Jahr vorher war das Gewicht von beiden annähernd gleich Außerdem bestand bei beiden Hypertension und Rheumatismus der Schultern Auch hier war die Fettablagerung besonders am Stamm dem Gesäße und der unteren Extremität fast genau die gleiche Es wird also nicht nur die Fettsucht sondern auch die Art der Fettverteilung vererbt LIEBENDÖRFER nimmt eine unvollkommene einfache Dominanz der Fettsucht an In diesem Sinne sprechen auch Feststellungen von CURTIUS HANHART u a (Lit bei HANHART) Eine einfache dominante Fettsucht konnte auch bei Mäusen festgestellt werden (DANFORTH zit bei HANHART)

Auch die Art und Form der Fettsucht ist manchmal bei eineiigen Zwillingen die gleiche SCHUMACHER fand das bei der Dystrophia adiposogenitalis CAMERER u SCHLEICHER SCHUHMACHER sowie kürzlich LUTHOLD (dort auch Lit) zeigten das auch für die cerebrale Form

Auch die Sonderform der LAURENCE MOON BIEDL schen Krankheit tritt familienweise gehäuft auf [Lit bei GLATZEL (Z)] Von den bis 1931 veröffentlichten 77 Fällen war das [illegible]mal der Fall Häufig lagen Blutsverwandtschaft oder sonst Verwandtenehen vor HANHART nimmt für diese Form der Fettsucht einen einfach recessiven Erbgang mit Heterophänie an Es ist also die Adipositas nicht nur quantitativ sondern vor allem auch qualitativ erbbedingt

LIEBENDÖRFER hat bei seinen eingehenden Familienstudien von 25 ganz vorwiegend endogen Fettsüchtigen festgestellt daß fast immer ein Elternteil meist die Mutter fettleibig war Merkwürdigerweise befanden sich unter den ganzen Sippenangehörigen nur 2 Diabetiker und kein Gichtkranker

Es wäre aber ganz falsch ein an einem so kleinen wenn auch besonders gut durchuntersuchten Material gewonnenes Resultat zu verallgemeinern NAUNYN VON NOORDEN (Z) u ASCHNER haben durchaus recht wenn sie die Ansicht vertreten haben daß in den Familien Fettleibiger der *Diabetes* weit häufiger ist als bei Normalen und Untergewichtigen Dafür sprechen auch häufige abnorme Blutzucker

belastungskurven bei Fettsuchtigen (TYNER) wie ich sie auch fand Die ungeheure Bedeutung der Fettsucht fur die Entstehung des D m haben vor allem JOSLIN u Mitarb immer wieder betont

Viel schwieriger zu entscheiden ist die Frage bei der so außerordentlich seltenen *Gicht* da der einzelne Autor nur uber sehr begrenzte Erfahrungen verfugt Sicher ist die Kombination von Fettsucht mit Gicht außerordentlich haufig BROCHNER MORTENSEN fand bei 84 Gichtikern 62mal (74%) Fettsucht bis zu 50% und mehr Übergewicht WILLIAMSON selbst bei 101 Kranken der armen Bevölkerung in 92% Übergewichtigkeit LOFFLER u KOLLER unter ihren 31 Gichtikern 17 Übergewichtige bis zu 114 kg Da Gichtiker meist Vielesser sind laßt sich meist schwer entscheiden, wieviel bei einer Adipositas auf Konto von Mastung und wieviel auf Erbanlage zu setzen ist THANNHAUSER (Z) behauptet bei Gichtkranken nie eine reine endogene Fettsucht gesehen zu haben

Von einer Koppelung der Erbanlagen fur die 3 großen Stoffwechselkrankheiten kann naturlich nicht die Rede sein

b) Stoffwechsel und Pathogenese

Fur die meisten Laien und viele Ärzte ist die Entstehung der Fettleibigkeit kein besonderes Problem Sie argumentieren die Fettsuchtigen essen eben mehr als sie notig haben und vielfach sind sie erblich belastet Beides ist richtig haftet aber zu sehr an der Oberflache

Tatsachlich ist aber die Pathogenese der Fettsucht außerordentlich kompliziert und z T auch bis heute noch sehr umstritten Das ist sehr verstandlich denn es handelt sich im allgemeinen um ein meist sehr langsam sich entwickelndes chronisches Leiden Ein taglicher Fettansatz von 20 g entsprechend etwa 5% der normalen taglichen Calorienzufuhr von 3000 Cal eines 70 kg schweren arbeitenden Erwachsenen fuhrt in einem Jahre bereits zu einer Gewichtszunahme von 7 bis 8 kg durch trockenes Fett Da das Fettgewebe aber meist Wasser enthalt und zwar im Durchschnitte etwa 20% so wurde die tatsachliche Gewichtszunahme mindestens 9 kg betragen in 3 Jahren etwa 27 kg

Wie will man so kleine Überschusse in Stoffwechseluntersuchungen erfassen? Es scheint ein aussichtsloses Unternehmen zu sein Bilanzmaßig mussen sie aber vorhanden sein denn es kann keinem Zweifel unterliegen daß die Fettsucht in erster Linie ein energetisches Problem ist Das verlangt das Gesetz von der Erhaltung der Energie Nur wo Nahrungsuberschusse vorhanden sind kann Fett abgelagert werden und erhalten bleiben Dahinter erhebt sich aber sofort ein 2 ebenso wichtiges Problem Auch der normale Mensch ißt manchmal oder sogar haufig oder gewohnheitsmaßig mehr als seinem jeweiligen Bedarfe entspricht Warum wird er nicht dick? Wie schon S 368 ausgefuhrt wurde hat der normale Mensch unter normalen Ernahrungsbedingungen die Fahigkeit trotz aller Schwankungen der Nahrungszufuhr und der korperlichen Bewegungen viele Jahre ja Jahrzehnte hindurch sein Korpergewicht und damit auch seinen Fettbestand annahernd konstant zu halten Es geschieht das durch einen sehr feinen Regulationsmechanismus vom Zwischenhirn aus Wir kommen nicht um die Annahme herum daß diese zentrale Regulation beim Fettsuchtigen irgendwie gestort ist Das 2 Hauptproblem in der Genese der Adipositas ist also ein Regulationsproblem Das 3 betrifft den Intermediarstoffwechsel Es lautet Wie bringt der fettsuchtige Organismus es im Rahmen der beiden Hauptfaktoren Energetik und Regulation fertig Fett abzulagern und vor Einschmelzung zu bewahren?

Mehr ekundar ist die Fra e nach den Ursachen der oft besonders charakteristischen Gestaltung der peripheren Fettablagerungen und die Rolle des Wasserhaushaltes fur die Gewichtszunahmen

a) Das Bilanzproblem

Betrachten wir zunächst das *Bilanzproblem*. Relativ einfach liegen die Dinge bei der sogenannten exogenen oder Mastfettsucht. HUFELAND hat in seinen „Ideen über Pathogenie" (1795) geschrieben: „Man kann mit Wahrheit behaupten, daß der größte Teil der Menschen viel mehr ißt, als er wirklich nötig hat." Wäre das richtig, so müßten in normalen Zeiten weit mehr Menschen als 1,5—2% fettleibig sein.

Entscheidend ist die Größe der Nahrungsüberschüsse und die Dauer der Überernährung. Hält sie sich in mäßigen Grenzen, so vermag die zentrale Regulation des gesunden Menschen einen Ausgleich zu schaffen, aber dieses System hat wie alle derartigen Anpassungsvorgänge Grenzen seiner Leistungsfähigkeit. Sie sind individuell verschieden, aber im ganzen offenbar nicht sehr weit gespannt. Werden sie überschritten, so kommt es zwangsweise zu einer Fettablagerung im Organismus. Es ist ja nicht nur das Fett der Nahrung, das in dem mit ungeheuer starker Avidität ausgestatteten Fettgewebe zur Ablagerung kommt, sondern es wird bei starker Überernährung hier auch aus Kohlenhydraten und Eiweiß (desaminierten Aminosäuren) Fett gebildet. Glykogen ist von WERTHEIMER u. a. reichlich im Fettgewebe gefunden worden und neuere amerikanische Arbeiten mit der Deuteriummethode haben gezeigt, daß die aufgenommenen Kohlenhydrate zum allergrößten Teil zunächst in die Fettdepots wandern.

Wie enorm eine Überernährung sein kann, zeigt am besten die Krankengeschichte eines 37jährigen Schlachtermeisters, die C. F. GRAEFE (1826) mitteilte:

Anfang der 30er Jahre bekam der Kranke einen so gewaltigen Appetit, daß er täglich, abgesehen von allem anderen, 6 kg Fleisch nötig hatte, um satt zu werden. Wenn es bei Wetten darauf ankam, vermochte er sogar ein ganzes Kalb auf einmal aufzuessen und zwar ohne besondere Beschwerden. Daß hier nicht etwa noch andere Störungen dahintersteckten, geht daraus hervor, daß durch geeignete ärztliche Behandlung das Gewicht in 8 Monaten von 363 auf 209 kg reduziert werden konnte.

An die ein besonders krassen Falle ist die gewaltige Überernährung in erster Linie auf eine schwere Störung des Appetitregulators zurückzuführen. Ähnlich, wenn auch selten so grotesk, liegen die Dinge bei anderen Menschen mit Mastfettsucht. Hier brauchen wir nicht mühsam nach positiven Posten in der Bilanz zu suchen.

Sehr viel schwieriger und komplizierter liegen aber die Dinge bei solchen Fettleibigen, die anscheinend nicht mehr, manchmal sogar weniger essen als Normale.

Für das Fazit einer Energiebilanz sind nicht nur die Einnahmen, sondern auch die Differenz zwischen Einnahmen und Ausgaben maßgebend. Sie kann sich auch positiv gestalten, wenn letztere gegenüber der Norm stark gedrosselt sind.

Einsparungen sind auf folgenden für die Intensität der Verbrennungen maßgebenden Gebieten möglich: durch bessere Ausnutzung der Nahrung im Darm, niedrigeren Grundumsatz, niedrigere spezifisch-dynamische Nahrungssteigerung, geringere Intensität der Muskeltätigkeit und geringerer Aufwand bei der chemischen Wärmeregulation, bei den Affekten und vielleicht beim Schlafe.

Der *Resorptionsfaktor* kommt sicher nicht in Betracht, denn die Resorption einer eben ausreichenden Nahrung ist bei den Fettsüchtigen nicht besser als bei gesunden Menschen. Sie beträgt bei beiden Gruppen etwa 90%, das haben erst neuere Untersuchungen von NIEDENSCHWANDER u. LEHMER wieder bestätigt. Nur bei Unterernährten liegt eine bessere Ausnutzung, offenbar als Selbststeuerung (94% nach STRANG, MCCLUGAGE u. BROWNLEE) vor.

Die Beurteilung des *Grundumsatzes* von Fettsüchtigen ist nicht immer leicht. Vor allem gilt das für die besonders interessierenden hochgradigen Fälle mit

Körpergewichten weit über 100 kg. Jenseits von 124 kg versagen die sonst so außerordentlich bequemen Tabellen von HARRIS-BENEDICT. Am zweckmäßigsten sind die Beziehungen auf die Oberfläche, die nach den sehr genauen „height weight" Formeln von DU BOIS (vgl. S. 17) berechnet werden kann, aber auch sie enthalten natürlich das Körpergewicht. 1 kg *Körpermasse hat aber beim hochgradig Fett*süchtigen eine andere Zusammensetzung als beim Normalen. Er verbrennt weniger, da das Fettgewebe selbst nur einen minimalen Umsatz hat.

Die Zahl der Grundumsatzuntersuchungen mit den verschiedensten Methoden bei Adipösen ist kaum noch übersehbar [Lit. bei E. GRAFE (Z₁) und DU BOIS]. Das Ergebnis ist übereinstimmend das gleiche. Sichere Stoffwechselerniedrigungen unter — 15% sind größte Raritäten. Bis 1921 konnte ich (Z) aus der Weltliteratur nur 9 sichere Fälle zusammenstellen. In *einzelnen Fällen waren sogar Steigerungen* da, aber dann handelte es sich stets um Komplikationen mit Herzinsuffizienz, Hypertonie, Nephritis usw., also Faktoren, die für sich allein stoffwechselsteigernd wirken. Unter 187 Fällen extremer Fettsucht mit mindestens + 33% Übergewicht konnte ich nur 3 mal eine sichere Erniedrigung feststellen. In dem großen Material von BOOTHBY u. SANDIFORD von 84 Fällen waren es auch nur 3%. Immer handelt es sich um sogenannte endogene Fälle ganz vorwiegend bei Jugendlichen. EVANS (Z) vergleicht in seiner ausgezeichneten Darstellung der Fettsucht in DUNCANS Stoffwechselkrankheiten in einer Tabelle von 12 Fettsüchtigen mit einem durchschnittlichen Übergewicht von + 78% die Beziehungen zwischen Oberflächenvergrößerung *und Stoffwechselsteigerung und findet da*bei identische Werte von + 27% wie in der Norm. Bei der Gewichtsabnahme Fettsüchtiger nimmt die Calorienproduktion bezogen auf die Oberfläche stärker ab als diese (— 77% zu — 45%). Bezogen auf das Körpergewicht ist das Verhältnis umgekehrt. Einer Gewichtsabnahme von 18% entspricht nur eine Calorienabnahme von — 14% (EVANS und STRANG).

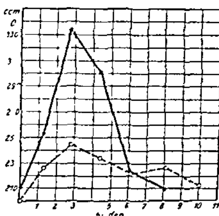


Abb. 4. Vergleich der dynamischen Wirkung der gleichen Eiweißmengen bei dem gleichen Menschen im normalen Zustand und bei Fettsucht. Versuch I ——— O_2-Verbrauchswert nach 1000 g rohem geschabtem Fleisch + 1 Eiweiß (normal). Versuch II o—o O_2-Verbrauchswerte nach 1000 g rohem geschabtem Fleisch + 1 Eiweiß (nach Fettansatz). (Nach F. ROLLY.)

Die sogenannte exogene oder Mastfettsucht führt anscheinend nie zu Umsatzsenkungen. Da, wo solche vorhanden sind, haben sie auch nichts Charakteristisches an sich, denn Myxoedem, Unterernährung, Stuporen usw. haben oft weit stärkere Erniedrigungen, ohne daß Fettleibigkeit *besteht. Betrachtet man allerdings* den einzelnen Kranken, wie man es bei diesem Leiden ganz besonders tun muß, so können bei der großen Schwankungsbreite der Norm von ± 15% allerdings im Laufe des Lebens Erniedrigungen eintreten. Bei einem Normalwert der Calorienproduktion von 2000 Cal. läge eine Steigerung um + 10% noch durchaus im Bereiche der Norm. Sinkt im Laufe der Jahre der Grundumsatz auf — 10%, so wäre auch das noch ein Normalwert. Es bedeutet aber eine Ersparnis von 400 Cal. *Würde ein solcher* Mensch bei sonst gleicher Lebensweise genau so viel essen wie früher, so würde er täglich um mindestens 50 g an Gewicht zunehmen, d. h. 17,2 kg im Jahre, falls nicht die zentrale Regulation hindernd eingreift.

Ein solcher Fall ist natürlich konstruiert und läßt sich durch Beispiele aus der Literatur nicht belegen, da die Grundumsätze in normalen Zeiten

bei Fettsüchtigen so gut wie nie bekannt sind, aber er liegt durchaus im Bereiche des Möglichen.

Trotzdem hat es seine Richtigkeit, daß das Verhalten des Grundumsatzes in der Genese der Fettsucht im allgemeinen keine Rolle spielt.

Wie steht es nun mit der *Steigerung der Oxydationen nach Nahrungszufuhr* bei Fettsüchtigen? Fällt die spezifisch-dynamische Wirkung hier geringer aus als in der Norm? Klärung in dieser Frage können nur mindestens 8stündige Respirationsversuche bringen. Untersuchungen, die nur die ersten 2—3 Std. umfassen, wie es leider manchmal in Deutschland üblich ist, sind hier wertlos.

Die Beurteilungen sind oft schwierig, da schon beim Gesunden die Zahlen beträchtlich schwanken (Zusammenfassung bei BENEDICT u. CARPENTER sowie GRAFE). Immerhin liegen auch in der älteren Literatur Werte vor, die als abnorm niedrig angesprochen werden müssen (vgl. vor allem STEENSON, Lit. bei v. BERGMANN). Einwandfrei und entscheidend sind aber erst die Beobachtungen von ROLLY sowie der amerikanischen Autoren C. C. WANG, STROUSE und SAUNDERS. Diese Befunde sind so wichtig, daß sie hier auch graphisch wiedergegeben werden müssen. ROLLY hatte das Glück, in einem Doppelversuch beim gleichen Menschen den dynamischen Versuch mit einer gleichgroßen Eiweißmenge vor und nach Auftreten einer Fettsucht durchführen zu können. Da die Grundumsatzwerte in beiden Zeiträumen sich decken, ist ein exakter Vergleich nach jeder Richtung möglich (vgl. Abb. 24, S. 380).

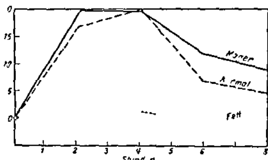


Abb. [illegible] Vergleich der spezifisch-dynamischen Wirkung [illegible] g [illegible] bei Normalen, Fetten [illegible] (Nach C. C. WANG, STROUSE und SAUNDERS.)

Der Kurvenverlauf mit der flachen Fettsuchtkurve ist so charakteristisch, daß jeder weitere Kommentar sich erübrigt. Die Untersuchungen von C. C. WANG, STROUSE u. SAUNDERS verglichen in 8stündigen Versuchsreihen das dynamische Verhalten der gleichen Kost bei 12 Fettsüchtigen und je 6 Unterernährten und Normalen.

Die obigen Kurven (Abb. 25) geben die Durchschnittswerte für die Eiweißversuche an.

Sie zeigen aufs deutlichste, wie minimal der dynamische Effekt bei den Fetten gegenüber den Normalen und den Mageren ist. Im Prinzip das gleiche ist bei den Kohlenhydraten der Fall, während beim Fett die Unterschiede nur gering sind. PLAUT, LIEBESNY, GESSLER, KRAUS u. PETTIG, STRIECK u. MARK fanden im Prinzip das gleiche, so daß man [illegible] an der Tatsache, daß die spezifisch-dynamische Wirkung bei vielen Fettsüchtigen abnorm niedrig ist, nicht mehr bezweifeln kann.

Nehmen wir an, daß der dynamische Effekt der stets gleichbleibenden Nahrung bei einem Menschen von 15 auf 5% pro 10 Std. absinkt, so würden beide Zahlen noch ins Bereich der Norm fallen, aber die Differenz würde ceteris paribus genügen, um Gewicht zunahmen von 7—8 kg in einem Jahre zu ermöglichen. Es unterliegt also keinem Zweifel, daß von dieser Seite her theoretisch die Möglichkeit zur Klärung der Fettsuchtgenese in solchen Fällen gegeben ist.

Auch DU BOIS u. Mitarb. fanden in 12 Calorimeterexperimenten bei 4 fettleibigen und 3 normalen Männern nach Zufuhr von 300—500 g Fleisch bei Adipösen

nur eine spezifisch dynamische Wirkung von + 13% gegenuber + 17% bei den Normalen JAQUET u SVENSON sowie G VON BERGMANN vermißten sie in ihren langwierigen Versuchen in großen Kammern ganz Von einer gesetzmaßigen Herabsetzung der spezifisch dynamischen Wirkung bei Fettleibigen kann aber nicht die Pede sein Dafur verhalten sich die einzelnen Falle zu verschieden So vermißte sie z B LAUTER in seinen Fallen Auch im Durchschnitt *eines großeren* Materials fanden STPANG McCLUGAGE u BROWLEE keine sicheren Differenzen Einer Steigerung von + 10% in 8 Std bei Adiposen standen Werte von + 11% bei Normalen und von + 15% bei Mageren gegenuber

LAUTER *(unter 13 Fallen 2mal)* und *vor allem* H BERNHARDT *(Z)* hatten in einzelnen langdauernden Versuchen eine negative Phase nach Abklingen der dynamischen Wirkung nach Fleisch festgestellt und letzterer hat daraus weit gehende Schlusse sogar fur den Grundumsatz gezogen

Es soll nicht geleugnet werden daß solche Reaktionsweisen bei Adiposen vor kommen Wir sehen solche Rhythmen manchmal auch bei Gesunden nach be sonders großer Eiweißaufnahme und fast regelmaßig nach sehr starker korperlicher Anstrengung (vgl z B MARK bei Olympiasiegern) Aber bei Fettleibigen sind sie bei der ublichen Testnahrung sicher sehr große Ausnahmen In unseren sehr zahl reichen Untersuchungen haben wir sie nie beobachtet ebensowenig wie BENEDICT u CARPENTER NEWBURGH sowie WILDER Da wo sie ganz ausnahmsweise einmal auftreten sollten *wurden sie naturlich den dynamischen Gesamteffekt entsprechend* herabsetzen

Unter der Annahme daß die spezifisch dynamische Stoffwechselsteigerung bei einem Grundumsatz von 2000 um 5% niedriger liegt als in der Norm wurde eine Ersparnis von *100 Cal* = etwa *10 g Fett* eintreten Dieser Betrag ist so niedrig daß er bei einer normalen Gewichtsregulation im Gesamttagesumsatz kompensiert werden wurde Auch die erniedrigte spezifisch dynamische Wirkung kann also zur Erklarung von Einsparung hochstens in einem Bruchteil der Falle herangezogen werden

Die bisherige Betrachtung betraf nur die Belastung des Stoffwechsels mit den ublichen Testeiweißmengen von 200—500 g oder einer eben ausreichenden Kost Sonderverhaltnissie liegen vor wenn es sich um eine starkere Überernahrung handelt Doch soll davon erst spater im Pahmen der Regulierungsvorgange die Pede sein Das gleiche gilt fur die Frage qualitativer Veranderungen gegenuber der Norm nach Nahrungszufuhr wie Fettbildung aus Kohlenhydraten und Ketogenese

Der Hauptausgabenposten in der Energiebilanz ist die *Muskeltatigkeit* Betragt der Zuwachs durch spezifisch dynamische Wirkung bei einer gerade ausreichenden Kost hochstens 250—300 Cal so handelt es sich bei der Muskelarbeit um ein Mehrfaches dieses Betrages

LANDOIS *rechnete 200000 kgm* als *mittlere* Tagesarbeit eines Mannes ent sprechend *470 Cal* Unter der Annahme eines normalen Nutzeffektes *der Arbeit* von 25% waren zu ihrer Leistung 1880 Cal erforderlich ein wohl etwas zu hoch angesetzter Betrag Leider ist aber gerade dieser wichtige Faktor in seiner Gesamt wirkung einer exakten Untersuchung *nicht zuganglich* da es keine Moglichkeit gibt die Gesamtmuskeltatigkeit eines normalen Arbeitstages bei einem Menschen einigermaßen genau zu erfassen

Es ist daher verstandlich und zugleich sehr bequem diese große Unbekannte fur die Entstehung der Fettsucht verantwortlich zu machen *d h anzunehmen* der Fettsuchtige bewege sich weit weniger als der Normale und spare dadurch große Mengen von Calorien

Fur die Beinarbeit laßt sich ein ungefahrer Anhaltspunkt fur die calorische Leistung mit dem Schrittzahler gewinnen aber die Schritte sind *nicht immer*

gleich groß und Niveauunterschiede beim Aufwärts und Abwärtsgehen können dabei nicht berücksichtigt werden Trotzdem hat LAUTER in Selbstuntersuchungen versucht den Fettaufwand für seine Hauptmuskeltätigkeit nämlich den langen Hin und Rückweg zu seiner Klinik mit Hilfe der ZUNTZschen Zahlen auf die genannte Weise zu berechnen Er fand dabei für eine Weglänge von 4 7 km einen Fettverbrauch von etwa 19 g (= 27 g Fettgewebe) bei einem Weg von 7 4 km einen solchen von 81 g Fett (= 113 4 g Fettgewebe) Im ersteren Falle wurde er mithin etwa 86 g Körpergewichtsabnahme gegenüber dem längeren Weg täglich ein paren Er bemerkt dazu daß ihm Unterschiede in seiner Muskeltätigkeit in beiden Fällen gar nicht zum Bewußtsein gekommen waren

Interessant ist in diesem Zusammenhange auch eine ältere Berechnung von C VON NOORDEN (Z) Wenn ein Mann eine 1,5 m hochgelegene Wohnung zu der er 4mal täglich hinaufsteigen muß mit einer Parterrewohnung vertauscht so kann er jährlich lediglich durch den Fortfall dieses Muskelaufwandes für das frühere Steigen etwa 2 kg Fettgewebe sparen

Auch auf anderen Wegen hat man versucht Anhaltspunkte für den Calorienaufwand für Muskelarbeit bei Fettleibigen zu gewinnen Man läßt sie im Tretrad oder am Bremsergometer eine in kgm genau dosierte Arbeit leisten und vergleicht den dabei festgestellten Nutzeffekt mit demjenigen eines normalen Menschen Es war von vorherein zu erwarten daß der Adipöse dabei schlechter abschneiden würde da er ja eine größere Last zu bewegen hat

Die ersten umfassenden derartigen Versuche stellten JAQUET *u* SVENSON *bei* kräftigen leistungsfähigen Fettleibigen an In manchen Fällen fanden sich keine Abweichungen von der Norm in anderen allerdings Nutzwerte die nur $^1/_4$ des Normalwertes von etwa 25% betrugen Es waren das so niedrige Zahlen wie sie die gleichen Autoren nur noch bei Rekonvaleszenten nach schweren langdauernden Infektionskrankheiten (z B Typhus) beobachtet hatten Selbstverständlich müssen für solche Versuche alle Fettsüchtigen mit Kreislaufkomplikationen ausscheiden die als solche schon einen unverhältnismäßig hohen Calorienaufwand für die Muskeltätigkeit erfordern

Merkwürdigerweise fand GESSLER bei seinen Kranken nicht nur keine schlechtere sondern eine um etwa 20% bessere Ökonomie bei seinen Arbeitsversuchen Sie stieg sogar bis + 28% Die Arbeit gemessen mit einer Art FICKschen Arbeitssammler bestand in dem Hochwinden eines etwa 40 kg schweren Gewichtes Die 8 Versuchspersonen wurden vorher gut eingeübt Mit diesem überraschenden Resultate das mit dem guten Training und der leicht sehr anstrengenden Arbeit allein nicht zu erklären ist steht GESSLER aber allein WANG STROUSE u Mitarb haben auf breiter Basis erneut den mechanischen Nutzeffekt der Muskelarbeit bei Fettsüchtigen mit einem Fahrradergometer studiert und fanden dabei bei Fettsüchtigen 21 7% bei Normalen 24 4° und 27 6% Nutzeffekt bei Untergewichtigen War die Arbeit sehr ermüdend so sank der Nutzeffekt bei Fettsüchtigen auf 19 1° gegenüber 21 3% bei Normalen und 23 1% bei Mageren ab 15 min nach Beendigung lag die Stoffwechselsteigerung bei Normalen nur mehr + 3% über dem Basalwerte bei Fetten und Mageren noch um + 7% Nach 30 min war sie bei mäßiger Arbeit in allen Gruppen praktisch abgeklungen (nur noch 1%)

Auch LAUTER der nur die Nachwirkung der Arbeit untersuchte fand diese bei Fettsüchtigen länger und stärker als bei Normalen besonders wenn es sich um schwere erschöpfende Arbeit handelte Zu dem gleichen Resultate kamen FROMHERZ DENNIG Die Untersuchung der Muskelmwirkung darf aber nicht halt machen wenn die Sauerstoffschuld getilgt und die Ausgangswerte bereits wieder erreicht sind sondern es muß auch eine eventuelle sekundäre Nachwirkung mit einbezogen werden

nur eine spezifisch dynamische Wirkung von + 13% gegenuber + 17% bei den Normalen JAQUET u SVENSON sowie G VON BERGMANN vermißten sie in ihren langwierigen Versuchen in großen Kammern ganz Von einer gesetzmaßigen Herabsetzung der spezifisch dynamischen Wirkung bei Fettleibigen kann aber *nicht* die Rede sein *Dafur verhalten sich die einzelnen Falle zu verschieden* So vermißte sie z B LAUTER in seinen Fallen Auch im Durchschnitt eines großeren Materials fanden STRANG McCLUGAGE u BROWLEE keine sicheren Differenzen Einer Steigerung von + 10% in 8 Std bei Adiposen standen Werte von + 11% bei Normalen und von + 15% bei Mageren gegenuber

LAUTER (unter 13 Fallen 2mal) und vor allem H BERNHARDT (Z) hatten in einzelnen langdauernden Versuchen eine negative Phase nach Abklingen der dynamischen Wirkung nach Fleisch festgestellt und letzterer hat daraus weit gehende Schlusse sogar fur den Grundumsatz gezogen

Es soll nicht geleugnet werden daß solche Reaktionsweisen bei Adiposen vor kommen Wir sehen solche Rhythmen manchmal auch bei Gesunden nach be sonders großer Eiweißaufnahme und fast regelmaßig nach sehr starker korperlicher Anstrengung (vgl z B MARK bei Olympiasiegern) Aber bei Fettleibigen sind sie bei der ublichen Testnahrung sicher sehr große Ausnahmen In unseren sehr zahl reichen Untersuchungen haben wir sie nie beobachtet ebensowenig wie BENEDICT u CARPENTER NEWBURGH sowie WILDER Da wo sie ganz ausnahmsweise einmal auftreten sollten wurden sie naturlich den dynamischen Gesamteffekt entsprechend herabsetzen

Unter der Annahme daß die spezifisch dynamische Stoffwechselsteigerung bei einem Grundumsatz von 2000 um 5% niedriger liegt als in der Norm wurde eine Ersparnis von 100 Cal = etwa 10 g Fett eintreten Dieser Betrag ist so niedrig daß er bei einer normalen Gewichtsregulation im Gesamttagesumsatz kompensiert werden wurde Auch die erniedrigte spezifisch dynamische Wirkung kann also zur Er klarung von Einsparung hochstens in einem Bruchteil der Falle herangezogen werden

Die bisherige Betrachtung betraf nur die Belastung des Stoffwechsels mit den ublichen Testeiweißmengen von 200—500 g oder einer eben ausreichenden Kost Sonderverhaltnisse liegen vor wenn es sich um eine starkere Überernahrung handelt Doch soll davon erst spater im Rahmen der Regulierungsvorgange die Rede sein Das gleiche gilt fur die Frage qualitativer Veranderungen gegenuber der Norm nach Nahrungszufuhr wie Fettbildung aus Kohlenhydraten und Ketogenese

Der Hauptausgabenposten in der Energiebilanz ist die *Muskeltatigkeit* Betragt der Zuwachs durch spezifisch dynamische Wirkung bei einer gerade ausreichenden Kost hochstens 250—300 Cal so handelt es sich bei der Muskelarbeit um ein Mehrfaches dieses Betrages

LANDOIS rechnete 200000 kgm als mittlere Tagesarbeit eines Mannes ent sprechend 470 Cal Unter der Annahme eines normalen Nutzeffektes der Arbeit von 25% waren zu ihrer Leistung 1880 Cal erforderlich ein wohl etwas zu hoch angesetzter Betrag Leider ist aber gerade dieser wichtige Faktor in seiner Gesamt wirkung einer exakten Untersuchung nicht zuganglich da es keine Moglichkeit gibt die Gesamtmuskeltatigkeit eines normalen Arbeitstages bei einem Menschen einigermaßen genau zu erfassen

Es ist daher verstandlich und zugleich sehr bequem diese große Unbekannte fur die Entstehung der Fettsucht verantwortlich zu machen d h anzunehmen der Fettsuchtige bewege sich weit weniger als der Normale und spare dadurch große Mengen von Calorien

Fur die Beinarbeit laßt sich ein ungefahrer Anhaltspunkt fur die calorische Leistung mit dem Schrittzahler gewinnen aber die Schritte sind nicht immer

gleich groß und Niveauunterschiede beim Aufwärts und Abwärtsgehen können dabei nicht berücksichtigt werden Trotzdem hat LAUTER in Selbstuntersuchungen versucht den Fettaufwand für seine Hauptmuskeltätigkeit nämlich den langen Hin und Rückweg zu seiner Klinik mit Hilfe der ZUNTZ chen Zahlen auf die genannte Weise zu berechnen Er fand dabei für eine Weglänge von 4 7 km einen Fettverbrauch von etwa 19 g (= 27 g Fettgewebe) bei einem Weg von 7 4 km einen solchen von 81 g Fett (= 113 4 g Fettgewebe) Im ersteren Falle wurde er mithin etwa 86 g Körpergewichtsabnahme gegenüber dem längeren Weg täglich ein paren Er bemerkt dazu daß ihm Unterschiede in seiner Muskeltätigkeit in beiden Fällen gar nicht zum Bewußtsein gekommen waren

Interessant ist in diesem Zusammenhange auch eine ältere Berechnung von C VON NOORDEN (Z) Wenn ein Mann eine 15 m hochgelegene Wohnung zu der er 4mal täglich hinaufsteigen muß mit einer Parterrewohnung vertauscht so kann er jährlich lediglich durch den Fortfall dieses Muskelaufwandes für das frühere Steigen etwa 2 kg Fettgewebe sparen

Auch auf anderen Wegen hat man versucht Anhaltspunkte für den Calorienaufwand für Muskelarbeit bei Fettleibigen zu gewinnen Man läßt sie im Tretrad oder am Bremsergometer eine in kgm genau dosierte Arbeit leisten und vergleicht den dabei festgestellten Nutzeffekt mit demjenigen eines normalen Menschen Es war von vorherein zu erwarten daß der Adipose dabei schlechter abschneiden wurde da er ja eine großere Last zu bewegen hat

Die ersten umfassenden derartigen Versuche stellten JAQUET u SVENSON bei kräftigen leistungsfähigen Fettleibigen an In manchen Fällen fanden sich keine Abweichungen von der Norm in anderen allerdings Nutzwerte die nur $^1/_4$ des Normalwertes von etwa 25% betrugen Es waren das so niedrige Zahlen wie sie die gleichen Autoren nur noch bei Rekonvaleszenten nach schweren langdauernden Infektionskrankheiten (z B Typhus) beobachtet hatten Selbstverständlich mussen für solche Versuche alle Fettsüchtigen mit Kreislaufkomplikationen ausscheiden die als solche schon einen unverhältnismäßig hohen Calorienaufwand für die Muskeltätigkeit erfordern

Merkwürdigerweise fand GESSLER bei seinen Kranken nicht nur keine schlechtere sondern eine um etwa 20% bessere Ökonomie bei seinen Arbeitsversuchen Sie stieg sogar bis + 28% Die Arbeit gemessen mit einer Art FICKschen Arbeitssammler bestand in dem Hochwinden eines etwa 40 kg schweren Gewichtes Die 8 Versuchspersonen wurden vorher gut eingeübt Mit diesem überraschenden Resultate das mit dem guten Training und der leicht sehr anstrengenden Arbeit allein nicht zu erklären ist steht GESSLER aber allein WANG STROUSE u Mitarb haben auf breiter Basis erneut den mechanischen Nutzeffekt der Muskelarbeit bei Fettsüchtigen mit einem Fahrradergometer studiert und fanden dabei bei Fettsüchtigen 21 7% bei Normalen 24 4% und 27 6% Nutzeffekt bei Untergewichtigen War die Arbeit sehr ermüdend so sank der Nutzeffekt bei Fettsüchtigen auf 19 1% gegenüber 21 3% bei Normalen und 23 1% bei Mageren ab 15 min nach Beendigung lag die Stoffwechselsteigerung bei Normalen nur mehr + 3% über dem Basalwerte bei Fetten und Mageren noch um + 7% Nach 30 min war sie bei mäßiger Arbeit in allen Gruppen praktisch abgeklungen (nur noch 1%)

Auch LAUTER der nur die Nachwirkung der Arbeit untersuchte fand diese bei Fettsüchtigen länger und stärker als bei Normalen besonders wenn es sich um schwere erschöpfende Arbeit handelte Zu dem gleichen Resultate kamen PRODGER DENNIG Die Untersuchung der Muskeleinwirkung darf aber nicht halt machen wenn die Sauerstoffschuld getilgt und die Ausgangswerte bereits wieder erreicht sind sondern es muß auch eine eventuelle sekundäre Nachwirkung mit einbezogen werden

BERHARDT (Z) hat die Behauptung aufgestellt daß auch bei der Muskelarbeit an die positive Phase sich oft eine negative anschließt Sie konnte unter Umständen so groß sein daß sie energetisch betrachtet den ganzen Mehrverbrauch der Arbeit unter Umständen kompensieren kann Das wurde praktisch bedeuten daß im Endeffekt der Fettsüchtige für Arbeitsleistung überhaupt keinen Körperaufwand nötig hat GRAFF und MAGNUS LEVY haben gleich in den anschließenden Diskussionen nach BERNHARDTS Mitteilung Einwände geltend gemacht Tatsächlich konnten WILDER SMITH und SANDIFORD Bernhardts Angaben nicht bestätigen

Überblickt man alle die zahlreichen Arbeiten zu dieser Frage [anderweitige Lit bei GLATZEL (Z)] so kommt man zu der *Überzeugung daß bei der Muskelarbeit des Adiposen keine Calorienersparnis vorliegt* daß *er im Gegenteil unökonomischer arbeitet als der Gesunde* und *erst recht der Magere*

Er mußte also bei gleichbleibender Motilität wie früher eher abnehmen LAUTER zieht daraus den alternativen Schluß

Wenn er an Gewicht zunimmt so ißt er entweder mehr oder er arbeitet weniger FRIEDRICH MÜLLER (Z) hat den Satz geprägt Fettsucht ist Kapital und bringt Zinsen d h nämlich die Zinsen der Faulheit Das gilt aber erst wenn Kapital da ist d h wenn bereits eine Fettsucht besteht Das was uns aber vor allem interessiert ist die Frage der Entstehung der Fettsucht Ob hier ein Nachlassen der Muskeltätigkeit eine maßgebende Rolle spielt ist durchaus möglich ja wahrscheinlich bewiesen ist es allerdings nicht Ist aber ein stärkeres Übergewicht einmal vorhanden so kann es keinem Zweifel unterliegen daß die meisten Fettleibigen träge und bequem werden obwohl es vereinzelt auch solche Kranken mit erstaunlicher körperlicher Behendigkeit und Leistungsfähigkeit gibt *Zur Mast fettsucht* addiert sich also oft die Trägheitsfettsucht

Alles in allem darf wohl gesagt werden daß vom Fettsüchtigen jedenfalls bei *bereits voll entwickelter Krankheit bei dem Hauptausgabeposten* Muskelarbeit in der Regel die größten Ersparnisse gemacht werden weil er sie bewußt oder unbewußt mehr oder weniger stark einschränkt Natürlich erklären auch sie nicht alles

Es sind nun noch 3 kleine Posten auf ihre Ersparnismöglichkeit bei Fettsüchtigen zu untersuchen die *chemische Wärmeregulation* die *Affekte* und der *Schlaf*

Was den ersten Faktor betrifft so ist der Fettsüchtige bei seiner chemischen Wärmeregulation zweifellos viel günstiger gestellt als der Normale und erst recht der Magere denn er hat an seiner Oberfläche eine breite Wärme schlecht leitende Schicht Daher fühlt sich die Haut des Adiposen oft kühler an als die des Normalen und ihre Temperatur liegt auch wie vor allem STRANG u Mitarb zeigten *mit der* feinen TYKOschen Methode gemessen tatsächlich niedriger

Nach BAZETT ist für die Wärmeempfindung weniger die tatsächliche *Gewebstemperatur maßgebend als die Temperatur in unmittelbarer* Umgebung der sensiblen Nervenendigungen in der Haut Ließen nun BOOTH u STRANG Gesunde und Fettsüchtige soviel Fleisch essen (bis 900 g) wie die Versuchspersonen es bewältigen konnten so kam es zu einer Steigerung der Hauttemperatur zum Teil schon während des Essens vor allem aber hinterher Diese Steigerung betrug bei Normalen nach etwa 80 Minuten bis $+2\,2\%$ bei Fettleibigen aber nur maximal $+0\,8$ C Diese Reaktion war in beiden Gruppen bei Frauen stärker ausgesprochen als bei Männern Bei einem Anstiege bis auf $+9\,0$ C konnten die Gesunden *infolge* starker Sättigung nicht mehr weiter essen während es den Fettsüchtigen noch länger möglich war Die amerikanischen Autoren bringen das mit der geringeren spezifisch dynamischen Eiweiß*wirkung und dem verspäteten Sättigungsgefühl* der Adiposen in Verbindung Es kann keinem Zweifel unterliegen daß der Fettleibige gegenüber der Kälte viel besser geschützt ist als der Normale und Magere

Er kommt im allgemeinen mit einer Einschränkung der physikalischen Wärmeregulation aus, indem er Hautdurchblutung und Wasserdampfabgabe und damit die Wärmeverluste der Hautoberfläche durch Leitung, Strahlung und Konvektion erheblich einschränkt. Der Normale und Magere ist dagegen gezwungen, seine chemische Wärmeregulation anzuspannen, d. h. seine Oxydationen zu steigern. Dafür konnte mein früherer Mitarbeiter MARK auch den experimentellen Beweis erbringen, indem er nachwies, daß die Oxydationen bei Fettsüchtigen mit unbedecktem Körper bei mittlerer Außentemperatur weit weniger oder gar nicht anstiegen gegenüber gesunden Vergleichspersonen.

Es liegt also hier sicher eine Calorienersparnis beim Fettsüchtigen vor. Eine andere Frage ist natürlich, wieweit eine solche im Leben tatsächlich eintritt. Der Mensch trägt als Wärmeschutz seine Kleidung und wird daher nur selten gezwungen werden, seine chemische Wärmeregulation in stärkerem Grade zu Hilfe zu nehmen. Höchstens im Winter bei mangelhafter Bekleidung und starkem Winde könnte das der Fall sein.

Schätzungen über das Ausmaß der Einsparung bei Adiposen auf diesem Gebiete lassen sich begreiflicherweise nicht anstellen.

Leider muß ähnliches auch von den *Affekten* gesagt werden. Wie schon an anderer Stelle dieses Buches (S. 27) geschildert wurde, führen auch starke Gemütsbewegungen, vor allem depressiver Art, bei Gesunden zu oft recht erheblichen Stoffwechselsteigerungen bis zu 20% und mehr. Ist dies schon, wie ich mit meinen Mitarbeitern TRAUMANN und L. MAYER gezeigt habe, in der Hypnose mit gedrosselter Motilität der Fall, so gilt es erst recht im gewöhnlichen Leben bei unbeschränkter Bewegung. Der Volksmund hat recht, wenn er sagt: „Sorge zehrt". Auf der anderen Seite wird allerdings auch von „Kummerspeck" gesprochen. Damit ist wohl gemeint, daß Kummer viele Menschen depressiv, schlaff und energielos macht und sie manchmal veranlaßt, im Essen und Trinken Trost zu suchen. Daß letzteres nicht notwendig der Fall zu sein braucht, zeigt besonders eine eingehend psychosomatisch erforschte und behandelte Frau von J. STOLLREITER-BOZON (1950). So sind die Reaktionen hinsichtlich der Nahrungsaufnahme bei heftigen Gemütsbewegungen bei den verschiedenen Menschen außerordentlich verschieden, aber im allgemeinen dürfte die Einschränkung die Regel sein. Es ist wohl sicher, daß im allgemeinen die Fettsüchtigen auf die von außen an sie herantretenden Erregungen mit weniger starken Affekten reagieren als die Normalen. Sie gehören ganz vorwiegend zur Gruppe der Phlegmatiker. Das wußte schon SHAKESPEARE, wenn er seinem JULIUS CÄSAR die Worte in den Mund legte: „laßt wohlbeleibte Menschen um mich sein".

Adipöse lassen sich im allgemeinen aus ihrer körperlichen und seelischen Ruhe sehr ungern aufscheuchen und reagieren seelische Erschütterungen, wo sie ihnen nicht entgehen können, möglichst bald ab. Sicher ist auch, daß das Temperament im Lauf der Jahrzehnte bei den meisten abnimmt. Es geht ihnen wie dem feurigen Wein, der auch im Laufe der Jahre milder wird. Manche Fettsucht in vorgerückten Jahren mag zum Teil darin ihre Erklärung finden. Welche Rolle der Affektfaktor in der Genese spielt, kann nur für den Einzelfall festgestellt werden. Aber selbst da, wo er deutlich in die Erscheinung tritt, ist es unmöglich, seine Bedeutung quantitativ, d. h. calorisch bzw. gewichtsmäßig auszuwerten.

Sicher ist nur, daß er als Ersparnis in der Gesamtbilanz in die Erscheinung treten muß, nicht nur im Vergleich zum Normalen im allgemeinen, sondern vor allem auch im Vergleich zu dem Verhalten des Fettleibigen vor seiner Krankheit.

Schließlich wäre auch noch an den *Schlaf* als Ersparnisquelle zu denken. Es ist eine bekannte Erfahrung, daß die Adiposen ohne Komplikationen länger, tiefer und ruhiger schlafen als Normale.

Entgegen einer fruheren Annahme kann es vor allem auf Grund der Untersuchungen von BENEDICT u Mitarb sowie von TALBOT als sicher gelten daß der Grundumsatz im Schlafe absinkt MASON und BENEDICT geben eine Erniedrigung von 7—12% WANG u KERN fur junge Menschen sogar von — 15% an Bei einem Grundumsatz von 1680 Cal und einer Stoffwechselsenkung von durchschnittlich — 10% wurde die Calorienersparnis fur einen 8stundigen vollig ruhigen Schlaf 56 Cal betragen In einer schlaflosen Nacht durften dagegen die Oxydationen hoher wie der Grundumsatz sein

Ob ein solcher Schlaffaktor in der Calorienbilanz des Fettsuchtigen uberhaupt eine Rolle spielt laßt sich schwer entscheiden Auf alle Falle durfte er nur von ganz untergeordneter Bedeutung sein

Damit ist *die Untersuchung der Ausgabeposten* und *ihrer Ersparnismoglichkeiten bei Adiposen beendigt* da andere Faktoren nicht in Betracht kommen

Ehe das *Gesamtergebnis* dieser Überprufung besprochen wird muß noch die Frage erortert werden ob bei einer solchen Calorien und Gewichtsbilanz Verschleierungen moglich sind Fur die Calorien ist das zu verneinen Anders liegen aber die Dinge beim Gewicht Da der *Korper zu rund* ⅔ *aus Wasser besteht* so konnen Schwankungen in dieser Menge erheblich ins Gewicht fallen Dazu kommt daß Fett nie trocken angesetzt wird sondern mit wechselnden Mengen von Wasser und daß der Korper des Adiposen wie spater noch ausfuhrlich erortert wird eine sehr erhebliche hydrophile Tendenz besitzt Bei der Berechnung der Fettgewebsbildung wurde meist ein Wassergehalt von 20% in Ansatz gebracht Tatsachlich konnen aber die Werte bis 50% und mehr in die Hohe gehen Im allgemeinen hat sich allerdings gezeigt daß mit zunehmender Starke der Fettsucht der Wassergehalt des Fettgewebes absinkt Allerdings gilt das anscheinend vorwiegend fur die sogenannte Mastfettsucht So konnen die Gewichtszunahmen manchmal großer sein als sie auf Grund des errechneten Fettansatzes angenommen werden

Welches ist nun das *Ergebnis dieser Gesamtbilanzbetrachtung*? Wir wissen von vornherein daß sie mit einem Plus abschließt daß dieses aber auf einen Tag bezogen meist *außerordentlich klein* ist Da wo die *Nahrungszufuhr* den *Normalwert* uberschreitet wie bei der sogenannten exogenen Form der Adipositas liegen die Verhaltnisse klar Die Einnahmen sind eben erheblich großer als die normalen Ausgaben Deshalb muß der Organismus zunehmen

Das muhsame Rechnen fangt erst an wenn wie bei den sogenannten endogenen Formen auch bei einer normalen oder sogar unternormalen Nahrungszufuhr das Gewicht ansteigt Wie ist das moglich? Die Durchsicht der einzelnen Posten hat gezeigt daß auf allen Gebieten Einsparungen moglich sind aber nirgendwo sind sie gesetzmaßig d h in allen Fallen vorhanden Fur den Grundumsatz gilt das nur fur 1 bis hochstens 2% Fur die spezifisch dynamische Nahrungswirkung ist *das wohl die Regel wenn auch mit sehr vielen Ausnahmen und das gleiche gilt* in noch hoherem Grade fur die Motilitat und vielleicht auch die Affekte

Jeder Einzelfall muß fur sich getrennt betrachtet werden Dann aber wird es meist moglich sein die Gebiete *auf denen Einsparungen stattfinden zu erniieren* zumal wenn man bedenkt daß die meisten Kranken nicht wahrend des Entstehens ihrer Fettsucht sondern erst auf der Hohe ihrer Entwicklung zur Untersuchung kommen wenn bereits Gegenmaßnahmen von dem Kranken selbst getroffen werden

β) Das Regulationsproblem

Ist nun mit dem etwas unsicheren Ergebnisse der energetischen Betrachtung das Ratsel der Fettsucht gelost? Keineswegs Die Problematik fangt nun erst recht an denn es entsteht die Frage warum beim Gesunden die Calorienbilanz anscheinend weitgehend unabhangig von Nahrungsaufnahme und Korperausgaben in normalen

Zeiten stets ausgeglichen ist und das Körpergewicht mit geringfügigen Schwankungen konstant bleibt und warum sie sich beim Fettsüchtigen positiv gestaltet.

Nach dem gegenwärtigen Stande unserer Erkenntnis gibt es darauf nur eine Antwort. Beim Normalen ist unter normalen Lebensbedingungen der zentrale Regulationsmechanismus für Stoffwechsel und Gewichtskonstanz intakt, beim Fettsüchtigen aber irgendwie gestört. Es ist daher unsere Aufgabe festzustellen, auf welchem Gebiete diese Störungen liegen. In Betracht kommen in erster Linie Störungen des Appetits bzw. des Sättigungsgefühls und ferner auch ein Versagen der Gegenregulation gegen eine überhöhte Nahrungsaufnahme. Beides betrifft vor allem die vorwiegend exogene Fettsucht. Beides sind aber endogene Vorgänge, die beweisen, daß an der Entstehung der Mastfettsucht stets auch endogene Faktoren beteiligt sind.

Von der *regulierenden Bedeutung von Hunger und Sättigungsgefühl* für Stoffwechselgewicht und Gleichgewichtskonstanz war schon in einem früheren Kapitel (S. 361) die Rede. Es wurde dort gezeigt, wie kompliziert dieser Vorgang ist und auf welch verschiedenen Wegen er zustandekommt. Im Endeffekt wird er aber höchstwahrscheinlich stets zentral-nervös ausgelöst. Er arbeitet gewiß nicht wie eine Präzisionsmaschine, aber immerhin doch beim Gesunden mit solcher Zuverlässigkeit, daß die Nahrungszufuhr in der Regel und vor allem für längere Zeit in den richtigen Grenzen gehalten wird.

Es kann wohl keinem Zweifel unterliegen, daß viele Fettsüchtige wahrscheinlich die meisten, einen abnorm großen Hunger oder ein verspätetes Sättigungsgefühl haben. G. von Bergmann (7) hat mit Recht von einer pathologischen Hyperappetenz gesprochen, Umber (7) etwas umfassender von einer Dysorexie.

Ein besonders krasses Beispiel für pathologischen Hunger und verspätetes Sättigungsgefühl wurde schon auf S. 371 gegeben. Ein weiteres ebenso groteskes sei noch angefügt. Von König Heinrich VIII. von England wird berichtet (zit. bei Reck-Malleczewen), daß er zu seiner Sättigung beim Abendessen außer Brühen, Pasteten und Ragouts einen halben Kalbsrücken, einen Hammelrücken, eine komplette Hirschlende, einen 6pfündigen Fisch, etliche Hühner und Kapaunen, 3 kg Brot und eine Kanne Dickbier benötigte. Er war wohlbeleibt, über sein Körpergewicht habe ich keine Angaben finden können.

Gewisse Anlagen mögen, wie Sohlern meint, hier Vorschub leisten. So sollen Leute mit besonders großen Bäuchen ein vermindertes Sättigungsgefühl besitzen, weil bei ihnen der intrastomachale Druck, der nach Neisser u. Braeuning das Sättigungsgefühl auslösen soll, erst später und vermindert sich einstellen soll. Nach den Untersuchungen von O. Bruns handelt es sich dabei aber nicht um rein mechanische Momente, sondern es kommt, wie experimentell nachgewiesen wurde, bei starker Magenfüllung zu einer reflektorischen Bauchdeckenerschlaffung. Es wäre sehr wohl denkbar, daß diese bei den einzelnen Menschen in sehr wechselnder Weise eintreten könnte, so daß sich Bruns Befunde sehr wohl mit Sohlerns Vorstellungen vereinigen lassen.

Außer dem pathologisch gesteigerten Hungergefühl können noch andere Momente zu einer überreichlichen Nahrungsaufnahme führen, das Vielessen aus Gewohnheit, Gedankenlosigkeit, schlechtem Beispiel oder reiner Freude am Essen. Entweder wird hier das Sättigungsgefühl nicht genügend beachtet oder die Nahrungsaufnahme erfolgt so rasch, daß der normale Sättigungsreflex, der sicher nicht mit der Raschheit eines peripheren Reflexes einsetzt, sondern zu seiner Entstehung Zeit braucht, nachhinkt. Auch in derartigen Fällen kann oder muß sich vor allem auf die Dauer und bei sehr stark überhöhter Nahrungsaufnahme Fettsucht entwickeln. Häufiger mag auch eine mangelnde Anpassung des Sättigungsgefühls in dem Sinne vorliegen, daß zwar die Nahrungsaufnahme dieselbe bleibt

wie früher, daß aber durch Nachlassen der motorischen oder emotionellen Lebhaftigkeit, wie sie sich im mittleren und höheren Lebensalter oft einstellt, der Nahrungsbedarf gegenüber früher sich erniedrigt hat.

Ein wichtiges Regulativ für den Hunger ist zweifellos der *Blutzuckerspiegel*. Die meisten Menschen bekommen bei einer Hypoglykämie Hunger, oft sogar Heißhunger. Auch dieser wird höchst wahrscheinlich zentralnervös ausgelöst.

Mit der Bedeutung des Pankreasinkretes für den Fettstoffwechsel hat sich vor allem FALTA (vgl. auch Z) und seine Schule beschäftigt, und es unterliegt keinem Zweifel, daß ein funktionstüchtiger Inselapparat für die Mastung außerordentlich wichtig ist. Eine Überfunktion konnte der Entstehung *einer Fettsucht Vorschub* leisten. FALTA war sogar geneigt, dem Inselorgan bei jeder Form der Fettsucht mindestens im Stadium der Entstehung eine wenigstens sekundäre Rolle zuzuschreiben und eine Sonderform der insulären Fettsucht aufzustellen. Davon wird noch später die Rede sein.

An dieser Stelle interessiert vor allem die Frage, ob bei Fettsüchtigen eine Hypoglykämie und damit ein insulär bedingter pathologischer Hunger tatsächlich eine Rolle spielt. *Für den Nüchternzustand gilt das sicher nicht, aber auch bei Dextrose*belastung verlaufen, wie FALTA u. Mitarb. selbst feststellten, die Blutzuckerkurven in der Regel normal ohne hypoglykämische Endphase. Das gleiche fand auch FELLINGER (Z), und wir konnten uns davon auch selber oft überzeugen. Allerdings gibt es auch sowohl bei Normalen wie bei Fettleibigen Ausnahmen. Der Hyperinsulinismus pflegt im allgemeinen weder mit einer starken Hyperappetenz noch mit einer Fettsucht einherzugehen. Trotzdem gibt es zweifellos vereinzelt Fälle von abnormem Appetit und konsekutiver Fettsucht, bei denen *eine Überfunktion* des Inselapparates eine Rolle spielt.

Erwiesen ist, daß bei Krankheiten, die das Zwischenhirn betreffen, wie Tumoren, Encephalitis, Traumen, arteriosklerotische und paralytische Herde in dieser Gegend, ein abnormer Eßtrieb und oft auch Fettsucht, die sogenannte cerebrale Form, sich entwickeln. Ähnliches sieht man bei Schwachsinnigen, Schizophrenen und senil Dementen, die manchmal unter ausgesprochener Bulimie (Freßgier) leiden. BOSTROM hat das auf *Fortfall von psychischen Hemmungen zurückgeführt*. Jedenfalls handelt es sich um Störungen der Appetitregulierung und abnorme Reaktionen des hypothetischen Hungerzentrums. Auch R. W. HESS sah in seinen berühmten Versuchen mit Hypothalamusreizung vereinzelt Fettsucht, meist kombiniert mit Polyglobulie.

Es braucht sich im Zwischenhirne nicht immer um deutliche anatomische Störungen zu handeln, sondern es können auch Funktionsänderungen sein. Allerdings wissen wir außer den genannten *Fällen über die feinere Histologie des* Zwischenhirns bei Adipösen so gut wie nichts, da es m. W. an entsprechenden Untersuchungen bisher fehlt.

Führt nun Überernährung, sei es mit oder ohne Hyperappetenz, stets zu einer Fettsucht?

Die klassische Stoffwechselphysiologie unter der Führung von VOIT und PFLÜGER bejahte diese Frage. PFLÜGER lehrte, daß die Zelle selbst und ihr Bedarf *für die Oxydationen maßgebend ist, ganz unabhängig von dem* Nahrungsangebot, und an einer anderen Stelle sagte er 20 Jahre später: „Die ganze überschüssige Masse wird ohne Abzug — gleichsam kostenfrei — in Fett umgewandelt und als Fett abgelagert."

Diesem Dogma widerspricht aber die tägliche Erfahrung. Immer wieder beob*achtet man* gesunde Menschen, die gewohnheitsmäßig enorme Nahrungsmengen zu sich nehmen, ohne daß ihr Körpergewicht ansteigt. Außerordentlich eindrucksvoll war *für mich* ein Kollege aus meiner Assistentenzeit an der KREHLschen Klinik

in Heidelberg. Er war etwa 1,82 m groß und hatte trotz gewaltiger Nahrungsaufnahmen fortlaufend kontrolliert jahrelang ein konstantes Korpergewicht von etwa 77 kg. Es machte ihm keine Schwierigkeiten mittags und abends genau gewogen und berechnet im Assistentencasino je 3000—6000 Cal zu essen. Er aß manchmal soviel, daß seinen Kollegen am gleichen Tisch vom Zuschauen übel wurde. Dabei hatte er keine andere korperliche Tatigkeit als das Versehen des Krankendienstes als Stationsarzt. Wie ist so etwas möglich?

Es gibt da keine andere Erklärung als die, daß der gesunde Organismus über *Regulationen verfügt, die einer Gewichtszunahme* durch starke Überernährung *entgegenwirken*. Solche und ähnliche weniger krasse Beobachtungen sowie die Erfahrungen in der Landwirtschaft bei außerordentlich schwierigen Mastungen einzelner Tiere veranlaßten mich damals (1911—1919) mit meinen Mitarbeitern GRAHAM (Toronto), FORSTER (Karlsbad) und KOCH diesen Dingen naher nachzugehen.

R. O. NEUMANN hatte bereits 1902 sich in langen exakten Selbstversuchen bei gleicher Lebensweise und der ublichen Laboratoriumsarbeit mit einer Nettoeinfuhr von 2427 Cal ebenso ins N- und Korpergewicht eingestellt wie mit einer solchen von täglich 1766 Cal. Gegen diese Feststellung konnte der Einwand erhoben werden, daß die Nahrungszufuhr nach oben und unten nur um etwa ± 16% schwankte und nie abnorm groß war.

Zunächst konnte man annehmen, daß bei einer sehr starken Überernährung die Ausnutzung im Darme leiden würde. Ein Ausgleich auf diesem Wege kommt aber nicht in Betracht, da GRAFE u. Mitarb. sowohl bei Hunden wie bei Menschen bei 3facher Überernährung sogar eine sehr gute Resorption von 92—95% feststellten.

Es kann daher entgegen der herrschenden Ansicht nur eine gewaltige kompensatorische Steigerung der Verbrennungen vorliegen.

Den Beweis fur die Richtigkeit dieser Annahme konnten GRAFE u. Mitarb. sowohl beim Hunde wie beim Menschen erbringen.

Über die Verhaltnisse beim Hunde (GRAFE u. GRAHAM) orientiert am besten das folgende Kurvenbild (Abb. 26) von einem 60 Tage dauernden Überernährungsversuch. Gewählt wurde dafür eine etwa 2—3jährige Hündin, die unter allen anderen Hunden durch ihre gewaltige Freßlust auffiel und stets im Käfig gehalten wurde. Trotzdem blieb in der Gesamtbeobachtungszeit von etwa 1½ Jahr von einer Hungerperiode abgesehen das Korpergewicht von 20 kg fast vollkommen konstant. Das Verhalten des Korpergewichtes, der Oxydationen, bestimmt in langfristigen Respirationsversuchen, und des respiratorischen Quotienten in den einzelnen Versuchsperioden mit Hunger und verschiedenartig starker Überernahrung geht aus den Kurvenverlaufen deutlich hervor.

Die Überernahrung schwankte in den einzelnen mindestens 7 Tage umfassenden Perioden zwischen 130—300% des in den beiden Hungerversuchen festgestellten Minimalbedarfes. In der Hauptperiode von 29 Tagen Dauer betrug sie 300%.

Das Ergebnis ist eindeutig. Im Laufe von 7 Tagen wurde der Hungergewichtsverlust von 5 kg bei einer Überernahrung von 280% bereits wieder eingeholt, dann aber blieb das Korpergewicht trotz einer maximalen Überernahrung bis 300% während 59 Tagen konstant. Gleichzeitig stiegen die Verbrennungen bis maximal +40%. Hand in Hand damit gingen starke N-Retentionen bis zu 12,6 g täglich bei einer N-Zufuhr von 14,15—19,68 g.

Die Konstanz des Korpergewichtes ließ sich weder durch gesteigerte Motilität noch durch schlechte Nahrungsausnutzung (92—95%) noch durch Wasserabgaben erklären, da samtliche Faktoren fortlaufend genau kontrolliert wurden. Gegen eine starkere Fettbildung aus Kohlenhydraten oder Eiweiß sprachen die nach Erreichung des Ausgangsgewichtes bald wieder absinkenden R. Q.-Werte.

Es bleibt nur der Schluß daß die Hundin die gewaltigen Nahrungsuberschusse ganz oder fast ganz wieder verbrannt hat Weitere Hundeversuche (GRAFE u ECKSTEIN) zeigten ein ahnliches Ergebnis In dem einen stiegen in 20—23stundigen Respirationsversuchen die Oxydationen bis auf +82 3% die Zersetzung des Überschusses bis auf +37 2% In diesem 52tagigen Versuchen nahm als die Überernahrung bis auf 460% des Bedarfes gesteigert wurde auch das Korpergewicht fur einige Zeit zu

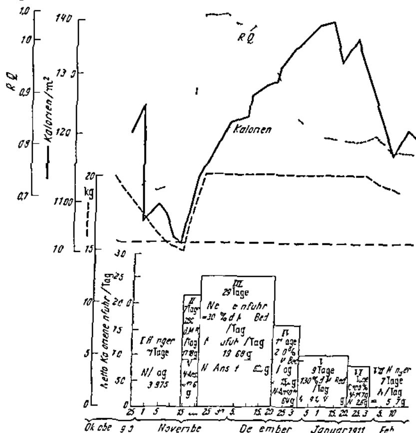


Abb 6 Einfluß einer starken Überernährung auf Gewicht, Oxydationen und respiratorischen Quotienten beim Hunde (nach GRAFE und GRAHAM)

Beim Menschen konnen die Dinge ganz ahnlich liegen

GRAFE u KOCH verfolgten bei einem 35jahrigen Fabrikarbeiter von 156 5 cm Große der durch ein stenosierendes Ulcus pylori etwa 20 kg verloren hatte und nach erfolgreicher Gastroenterostomie wieder aufgefuttert wurde den Einfluß einer sehr starken 40tagigen Überernahrung mit 58—98 Cal/kg taglich Der N Gehalt der Nahrung schwankte zwischen 10—20 g taglich

Der Kranke nahm dabei von 42 4 auf 62 1 1 g d h um etwa 50% zu Gleichzeitig stiegen aber die Verbrennungen um +100% an (von 568 auf 1152 Cal/m² Korperoberflache in den 10 Versuchsstunden)

Die Ergebnisse in Tabellenform mit den zur Beurteilung notigen Daten sind bereits bei Besprechungen von Mastkuren mitgeteilt (S 323) und mussen dort nachgesehen werden Es laßt sich berechnen daß auf der Hohe der Überernahrung nur

20 % zum Ansatz kamen 80% wurden verbrannt Ein Korper und Stoffwechsel gleichgewicht konnte naturlich noch nicht erreicht werden da der Kranke ja erst sein Normalgewicht erreicht hatte

Wie die folgende Tabelle 6 zeigt sind gleichzeitig auch die Nuchternwerte ge waltig angestiegen von —10% bis +25% gegenuber der Norm oder berechnet auf die Oberflache (1 m²) von 707 9 auf 994 Cal = +40 4%

Eine zweite Versuchsreihe von 51 Tagen wurde bei einem 14 jahrigen Jungen der durch einen enormen Appetit ohne ent sprechende Gewichtszunahme in der Klinik auffiel durchgefuhrt Bemerkenswert war dieser Junge dadurch daß er ich in 10 Tagen ebenso mit 88 Bruttocalorien/kg im Korper gleichgewicht halten konnte wie in den an schließenden 14 Tagen mit 51 Cal Das Ge wicht schwankte maximal zwischen 25 6 u 26 3 kg Bei einer Überernahrung von 80 Cal/kg lag der Grundumsatz um +40% uber dem Normalwert mit abnehmender Über ernahrung sank er auf +16% blieb aber auch dann noch abnorm hoch

In allen von mir untersuchten Fallen von Gewichtskonstanz trotz enormer dauernder Überernahrung fanden wir Steigerungen des Grundumsatzes zwischen +16 bis —39% LAUTER beobachtete in ahnlichen aber nicht fortlaufenden Versuchen aller dings keine Steigerungen es scheint aber in diesen Fallen keine be onders hochgradige Überernahrung vorgelegen zu haben

Ich habe die gewaltige Steigerung der Oxydationen in Abhangigkeit von der starken Überernahrung in den angefuhr ten Versuchen die sicher nicht verall gemeinert werden durfen aber beim Nor malen ein kompensierendes Regulations prinzip aufdecken als *Luxuskonsumption* bezeichnet Fur den Eiweißstoffwechsel kennen wir diese Tendenz zum Gleich gewicht aus der klassischen Stoffwechsel physiologie allerdings gilt sie hier nur fur reine oder fast ausschließliche Eiweißkost

FRERICHS LEHMANN u a (Lit bei FRE RICHS) haben hier zum ersten Male von einer Luxuskonsumption gesprochen (Lit bei FRERICHS) indem sie sich vorstellten daß alles uber den Muskelbedarf hinaus

Tabelle 6 Überernahrung und Luxuskonsumption beim Menschen [Nuchternversuche]

Nr	Versuchs Nr	Datum 1911	Körpergewicht kg	Zunahme ... g	Direkt ... Cal	Cal produktion ... Cal	Cal kg	Prozent ...	Cal ...	Abweichung ...	g N ...	CO_2/O_2	Bemerkung
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
I Versuche bei 1 n Kranken ...													
1	1 0	16 V	40 3	—	ca 5—30	1080 8	26 5	—	1 1	—10	9 333	0 894	Seit 14 Std nüchtern
	153	26 V	42 0	+ 5	ca 0	ca 1090 4	26 0	0	07 9	—1	9 311	1 07	
3	1 6	1 VI	48	+ 0	ca 100	ca 1473 1	30 4	+40	806 6	+ 9	9 31	1 017	
4	1 0	VI	53 8	+ 35	ca 100	1 06	31 9	+60	96 5	+ 0	1 81	0 9 9	
5	165	VII	60 2	+ 50	a 100	1946	3 3	+80	994	+ 5	10 101	0 953	

gehende zugeführte Eiweiß überflüssig sei und daher verbrannt werden müsse. Diese an falsche Vorstellungen von der Quelle der Muskelkraft anknüpfende Theorie ist schon von BISCHOFF u. VOIT widerlegt worden. Ein richtiger Gedanke ist in ihr aber insofern doch enthalten, als es nämlich eine Verschwendung ist, wenn der Organismus alle über seinen optimalen Eiweißbestand hinausgehende Eiweißüberschüsse quantitativ wieder zersetzt. Selbst VOIT hat dem eine gewisse Berechtigung zuerkannt. Betrachtet man wie RUBNER es vor allem systematisch tat, die bei überreicher Eiweißnahrung sich abspielenden Vorgänge von der Seite des Gesamtstoffwechsels, so ergibt sich die bemerkenswerte Tatsache, daß die Oxydationen in solchen Fällen ganz gewaltig von Tag zu Tag ansteigen, während das Körpergewicht nur wenig zunimmt. Ein Nahrungsüberschuß von 50% Eiweiß steigerte in den Versuchen von RUBNER die Verbrennungen um +18 bis +19%, ein solcher von 128% aber um +46%. Zur primären spezifisch dynamischen Wirkung addierte sich die sekundäre, wie RUBNER diesen *Extrazuwachs an Wärmebildung* nannte. Er bringt ihn in Zusammenhang mit den gleichzeitigen N-Retentionen, doch ist diese Annahme m. E. nicht richtig, da keinerlei Parallelismus zwischen diesen und den Oxydationssteigerungen bestand. Während diese mit Nachlassen der Überernährung wieder absanken, blieb der N-Gehalt des Körpers der gleiche oder stieg noch weiter an. Auch sonst spricht fast alles gegen diese Deutung (Auseinandersetzung bei GRAFE u. GRAHAM). Entscheidend aber ist wohl die Tatsache, daß eine progressive Steigerung der Verbrennungen auch bei reiner Kohlenhydratüberernährung und abnehmendem Eiweißbestande des Körpers eintritt (GRAFE). Sie beträgt beim Schwein maximal +60%, beim Hunde +33%, beim Menschen weniger (+4%). Doch konnten hier diese Versuche nur wenige Tage durchgeführt werden.

Wenn im Prinzip auch zweifellos eine Art Luxuskonsumption vorliegt, so war es vielleicht nicht ganz zweckmäßig, diesen Ausdruck wegen seiner historischen Belastung zu wählen. Ich weiß aber keinen besseren.

Natürlich konnte man auch von einer erweiterten sekundär spezifisch dynamischen Wirkung im Sinne RUBNERs sprechen, doch ist das etwas anderes, da nicht die N-Retentionen das Entscheidende sind.

Die Hauptsache ist aber nicht der Ausdruck, der historisch etwas belastet ist, sondern *die Tatsache einer Anpassung des normalen Organismus an starke Überernährung durch gewaltige Steigerungen der Verbrennungen*. Wahrscheinlich kommt dieser Effekt dadurch zustande, daß ehe die Oxydationssteigerungen des einen Tages völlig abgeklungen sind, sich die Oxydationskurve der erneuten Überernährung superponiert. Am deutlichsten zeigen das Rinder, wie vor allem HELMREICH gezeigt hat, der auch erhebliche Steigerungen des Grundumsatzes fand. Tauben und Kaninchen zeigen nach BONNET, TSCHANY, HYAS, TSCHI diese Reaktion anscheinend nicht.

Es ist verständlich, daß unsere revolutionär wirkenden Befunde, die völlig den Anschauungen der klassischen Stoffphysiologie widersprachen, verschiedentlich auf Widerspruch stießen, zumal damals die Anpassung des Organismus an Unterernährung noch sehr umstritten war.

Die Einwände von LAUTER, LUSK, BENEDICT, DU BOIS u. a. bezogen sich nicht auf die erhobenen Befunde, sondern auf ihre Deutung bzw. z. T. auf die Anlage der Versuche und ihre Berechnungsart. Vor allem wurde bemängelt, daß als Basis der Hunger mit seinen Minimalwerten genommen wurde. Das gilt aber nur für einen Teil der Versuche.

Diese Versuchsanlage war aber notwendig, da sonst eine Überernährung so großen Ausmaßes für längere Zeit gar nicht durchführbar war. Aber selbst wenn man von gewöhnlichen Normalwerten ausging, war das Ergebnis im Prinzipe das

gleiche in einzelnen Fällen waren nur die quantitativen Ausschläge etwas niedriger anzusetzen gewesen Niemals sind diese mühsamen Versuche in W von irgend einer Seite wiederholt worden Man begnügte sich damit festzustellen daß in manchen Fällen in denen eine Luxuskonsumption zu erwarten war so LAUTER [Kritik seiner Stellungsnahme bei GRAFF (Z)] eine solche nicht nachzuweisen war — eine Tatsache die nicht überrascht denn es ist von uns niemals behauptet worden daß es sich um ein allgemein gültiges Organisationsprinzip handelt das keine Ausnahmen zuläßt Letzteres gilt sogar weder für den Hunger noch die Unterernährung

BENEDICT u Mitarb meinten daß die sekundäre Nahrungswirkung nichts weiter als eine zeitlich verzögert in die Erscheinung tretende primäre spezifisch dynamische Nahrungswirkung sei Diese Deutung ist im Hinblick auf die RUBNERschen Arbeiten sicher unzutreffend Wenn man die Resultate überhaupt als eine einfache spezifisch dynamische betrachtet so kann es sich höchstens um eine sekundäre aber niemals um eine primäre handeln

LUSK übt in seiner letzten Darstellung keine Kritik mehr während DU BOIS in der letzten Auflage seines Buches Die anziehende Theorie von der Luxuskonsumption noch nicht für allgemein bewiesen hält aber zugibt daß die Ergebnisse bei Kindern und Rekonvaleszenten dafür sprechen

GULICK sowie WILEY u NEWBURGH bestätigten die bekannte Erfahrung daß es magere Menschen gibt die trotz starker Überernährung nicht dick werden konnten aber keine Steigerung des Grundumsatzes nachweisen Allerdings war in ihren Versuchen die Überernährung weder besonders hochgradig noch lang dauernd Sie lehnten daher die Luxuskonsumptionstheorie ab

Im Gegensatz dazu fanden PONY und KEYS [zit bei RYNEARSON u GASTINEAU (Z) S 53] bei stark unterernährten Menschen nach Auffütterung mit gewaltigen Nahrungsmengen eine sehr starke Erhöhung des vorher erniedrigten Grundumsatzes weit über die Norm hinaus und bestätigten damit unsere Versuche Diese Steigerung betrachten sie allerdings nicht als Luxuskonsumption sondern halten sie für eine sekundäre spezifisch dynamische Wirkung der großen aufgenommenen Eiweißmengen im Sinne RUBNERS

Die Gründe warum ich dieser Deutung nicht zustimmen kann wurden schon oben auseinandergesetzt

Es wird wohl noch zahlreicher neuer Versuche bedürfen um die erstaunliche Tatsache einer fehlenden Gewichtszunahme bei gewissen konstitutionell mageren Menschen und Tieren trotz starker Überernährung wirklich befriedigend zu klären

Als ich auf Veranlassung von BOTAZZI Rom dem Vorsitzenden auf dem Convegno di Volta der Reale Accademia d Italia 1937 mit dem Thema Über den gegenwärtigen Stand der Erkenntnisse über die Ernährung ein Referat über Unter und Überernährung vor den 17 besten Kennern dieses Gebietes aus der ganzen Welt hielt wurde von keiner Seite in der Diskussion die Theorie der Luxuskonsumption angegriffen obwohl ich ausdrücklich um Kritik bat Auch mein Lehrer RUBNER hat mir schließlich in zahlreichen Unterhaltungen zugestimmt so daß ich den Eindruck habe daß die anfängliche Skepsis in Physiologenkreisen weitgehend verschwunden ist zumal führende Physiologen wie DURIG BIEDL KESTNER ASCHER u a schon vorher meiner Auffassung sich angeschlossen hatten Bei den Klinikern sind die Meinungen anscheinend noch geteilt Die meisten wie C VON NOORDEN KREHL V BERGMANN THANNHAUSER u a haben zugestimmt manche wie FELLINGER (Z) und GLATZEL (Z) in ihren neuesten Darstellungen begnügen sich mit Referaten ohne selbst Stellung zu nehmen Ablehnend verhielt sich damals in Deutschland nur LAUTER (unter F MÜLLER)

Auch in der *Pädiatrie* spielt die Luxuskonsumption eine große Rolle besonders beim Atrophiker z T sogar beim Brustkind, wenn die Oxydationssteigerungen z T auch mit anderen Namen belegt *wurden (Lit vor allem bei* HELMREICH unter PIRQUET) Eine starke Steigerung des Basalstoffwechsels bei überernährten Kindern fanden auch JOHNSTON u MARONEY hielten sie aber für eine sekundäre spezifisch dynamische Eiweißwirkung

Die nächste Frage betrifft *die Bedingungen* unter *denen die Luxuskonsumption zustandekommt* GRAFE u ECKSTEIN haben sie zu beantworten versucht Es zeigte sich daß *doppelseitige Ovariotomie das Zustandekommen der Luxuskonsumption* nicht verhinderte wohl aber etwas abschwächte Es kam aber bei dem oben beschriebenen Hunde nach diesem *Eingriff zum ersten Male* zu einem Gewichtsanstiege *von maximal 2 kg Wurde außerdem noch die Schilddrüse entfernt, so sanken die Nüchternwerte* sehr rasch um 20% ab und die gleich starke Überernährung führte im Gegensatz zu früher nur zu einer mäßigen Steigerung der *Verbrennungen bei gleichzeitig ansteigendem Körpergewichte*

Es kann daher wohl keinem Zweifel unterliegen daß die *Luxuskonsumption maßgebend von der Schilddrüse beeinflußt wird* Leider sind meines Wissens bisher *analoge Versuche* bei hypophysektomierten Tieren nicht angestellt doch möchte *ich annehmen* daß auch diese Inkretdrüse für die besprochenen Vorgänge eine sehr wesentliche Rolle spielt

Schließlich entsteht noch die Frage ob und gegebenenfalls in welchem Umfange auch bei Fettsüchtigen eine Luxuskonsumption vorkommt Leider können wir sie nicht beantworten da kein gewissenhafter Arzt sich dazu entschließt lediglich aus wissenschaftlichen Gründen bei seinen *Fettsuchtkranken längere Mastkuren vor*zunehmen

Trotzdem ist es sehr unwahrscheinlich daß die Fettsüchtigen über dieses wichtige *Regulativ* in ähnlichem Maße verfügen wie Gesunde Vermutlich ist sie *bei den* einzelnen Kranken in sehr verschiedenem Grade vorhanden Daß sie ganz fehlt dürfte wohl nur eine Ausnahme sein

Über den *Mechanismus* dieses Steuerungsvorganges im einzelnen sind wir nur unvollkommen unterrichtet Gesichert sind Ausgangspunkt und Erfolgsorgane dazwischen steht der zentralnervöse wahrscheinlich wenigstens zum Teil über die Inkretdrüsen besonders über den *Hypophysenvorderlappen* sich auswirkende Mechanismus im Zwischenhirn dessen Leistungsfähigkeit zum Teil auch erblich bedingt ist

Im Anfang steht die Konzentrationssteigerung der Nährstoffe im Blute und es erhebt sich die Frage ob sie allein schon nach *Art einer Kurzschlußreaktion* wie GRAFE und MEYTHALER sie für den Kohlenhydratstoffwechsel hinsichtlich der Steuerung der Insulinproduktion durch die Höhe des Blutzuckers nachwiesen ausreicht um die *Steigerung der Oxydationen in Leber und sonstigen Körpergeweben* vor allem auch in der Muskulatur hervorzurufen

Läßt sich eine spezifisch dynamische Wirkung auch am isolierten Organe und an Gewebsschnitten nachweisen? *In ersterer Richtung hat das* OBERDISSE an meiner früheren Klinik durch sehr elegante Durchströmungsversuche hinsichtlich einzelner Aminosäuren und entsprechender Ketosäuren nachgewiesen Allerdings handelte es sich bei diesen *Versuchen die den Mechanismus* der spezifisch dynamischen Eiweißwirkung aufklären sollten zum Teil um unphysiologisch hohe Dosen wie sie normalerweise im Blute nicht vorkommen Eine Luxuskonsumption der *Zelle läßt sich schon wegen der begrenzten* Versuchsdauer auf diesem Wege kaum nachweisen

Das gleiche gilt vielleicht in noch höherem Grade für die Gewebsschnittmethode Mein früherer *Mitarbeiter* PEINWEIN konnte mit dieser den Nachweis einer spezifisch dynamischen Wirkung verschiedener Aminosäuren durchführen aber

auch hier handelte es sich zum Teil um unphysiologische Verhältnisse. Benutzt wurde RHODEsche Lösung als Suspensionsmilieu. Es wäre interessant, die gleichen Versuche mit Hunger- und Mastserum durchzuführen.

Vorläufig muß daher die Frage, ob auch die isolierte Zelle zur Luxuskonsumption befähigt ist, offen bleiben. Mit der Möglichkeit einer solchen Kurzschlußreaktion muß aber nach wie vor gerechnet werden.

Die feinere Einstellung wird aber wie auch beim Kohlenhydratstoffwechsel hinsichtlich der jeweils notwendigen Insulinbildung wahrscheinlich vom Zwischenhirn aus reguliert werden, und zwar auch hier ausgelöst von der Konzentration der Nahrstoffe im Blute und angepaßt dem Bedarfe des Organismus. Ob dabei die Impulse den Geweben direkt auf Nervenbahnen zufließen oder indirekt durch Mobilisierung von Inkreten auf dem Blutwege, das muß solange eine offene Frage bleiben, bis es gelingt, feine Konzentrationsänderungen der Inkrete im Blute festzustellen. Vorläufig ist das beim Thyroxin und vielleicht beim Insulin (BORNSTEIN u. Mitarb.) möglich. Die Frage würde also lauten, ob eine starke Überernährung zu einer vermehrten Thyroxinabgabe der Schilddrüse im Blute führt.

Weiter fragt sich, ob es beim Gesunden noch andere Regulative gibt, um das Körpergewicht und den Fettbestand mit kleinen Schwankungen konstant zu erhalten und ihn vor Fettsucht zu bewahren? Man muß noch an die Muskeltätigkeit denken. „Post coenam stabis aut mille passuum meabis" lautet schon eine alte Vorschrift. Sie besagt, daß der Mensch nach der Nahrungsaufnahme sich weder hinlegen noch körperlich stärker arbeiten soll. Die Neigung zum Ersteren ist groß, denn reichliches Essen macht müde, da entsprechend dem Abzuge des Blutes zu den Verdauungsorganen das Gehirn wahrscheinlich weniger durchblutet wird, und wer es sich leisten kann, sucht, je älter desto mehr, die Horizontale auf.

Bei mageren Vielessern und vor allem nachgewiesenen Luxuskonsumenten kann man immer die Beobachtung machen, daß bei ihnen die Neigung zum Ausruhen nach Tische geringer ist als bei anderen Menschen. Ihre Bewegungen sind rascher und lebhafter, sie sind körperlich tätiger und ermüden weniger rasch als die meisten anderen Menschen. Es dürfte wohl keinem Zweifel unterliegen, daß auch instinktiv die Muskeltätigkeit in den Mechanismus der Konstanzregulation mit einbezogen ist. Wie groß dieser Faktor allerdings ist, läßt sich, wie stets bei ihm, nicht bestimmen. Daß ihm aber eine ausschlaggebende Bedeutung zukommt, wie es so bequem und einfach wäre anzunehmen, davon kann meines Erachtens keine Rede sein. Dagegen spricht schon die Tatsache, daß die Luxuskonsumption auch da nachgewiesen werden kann, wo vollkommene oder weitgehende Muskelruhe herrscht.

Schließlich bleibt noch die Frage zu erörtern, warum der Gesunde über die genannten 3 Regulationsarten verfügt und warum sie ganz oder zum Teil beim Fettsüchtigen nicht funktionieren.

Dafür gibt es vorläufig, so viel ich sehe, nur die eine Antwort: Der Gesunde ist in dieser Richtung normal veranlagt, der Fettsüchtige aber hat hier einen meist ererbten Defekt. Konstitution und Vererbung können wir aber in ihrer Genese nicht weiter analysieren. Kommen wir in der Stoffwechselforschung an diesen Punkt, so geht es nicht weiter. Wir stehen vor dem Ignoramus, wahrscheinlich sogar, soweit wir vorausblicken können, vor einem Ignorabimus. Das ist immer wieder das Unbefriedigende an dieser vorläufig auf diesem Gebiete beim Menschen ganz vorwiegend statistisch arbeitenden Disziplin.

f) Intermediärstoffwechsel und Pathophysiologie des Fettgewebes.

Ist nun mit der Feststellung des Versagens der normalen Regulationsmechanismen das Rätsel der Fettsucht gelöst? Für die exogenen und einen Teil der endogenen Formen ist das vielleicht der Fall.

Für die besonders schweren und hochgradigen Fälle vorwiegend endogener Natur mit Gewichten weit über 100 kg drängt sich immer wieder der Gedanke auf ob hier im Fettgewebe selbst nicht so starke Anomalien vorliegen daß die zentrale Regulation sie weder beseitigen noch überkompensieren kann

Schon BOUCHARD (Z) (1882) führte die konstitutionelle Fettsucht auf eine sekundäre Reaktionsweise des Protoplasmas zurück Er sprach von einem Ralentissement de la nutrition Daß das im allgemeinen nicht zutrifft wurde schon in den ersten Abschnitten dieses Kapitels gezeigt aber es konnte für das Fettgewebe zutreffen G VON BERGMANN (Z) entwickelte dann 1910 seine Theorie von der *lipomatösen Tendenz* des Fettsüchtigen

Diese Hypothese die der Autor durchaus nicht für alle Fälle gelten läßt verlegt die Genese der Adipositas ganz in die Peripherie in das Fettgewebe in Analogie zum Lipom in dem eine lokale Fettwucherung ja zweifellos vorliegt Für G VON BERGMANN ist die Fettsucht eine Art allgemeiner Lipomatose Die Fettzellen sollen nach ihm eine abnorme Avidität besitzen für alles was sie als Fett speichern können für das Fett der Nahrung aber auch für die Kohlenhydrate und die Ketosäuren der Aminosäuren aus denen sie Fett bilden auch auf Kosten des übrigen Organismus

In ähnlichen Gedankengängen bewegen sich die Lipophilie von J BAUER und die Anschauungen von H GÜNTHER P E RICHTER HETENYI u a

Abgelehnt ist soviel ich sehe die lipomatöse Tendenz Theorie nur von LAUTER und NEWBURGH (Z) und zwar von LAUTER unter dem Hinweise darauf daß auf dieser Basis zwar vermehrte Fettanhäufungen zustandekommen könnten niemals aber Gewichtszunahmen da die Energieproduktion bei weitgehendem Ausfalle der Fette dann durch vermehrte Kohlenhydrat und Eiweißverbrennung gedeckt werden müßte wofür aber nichts spricht Im Gegenteil der Eiweißstoffwechsel des Fettsüchtigen liegt wie später noch zu zeigen ist auf einem erheblich tieferen Niveau als in der Norm Ähnlich sind die Erwägungen von NEWBURGH (Z) für den Fettsucht ein reines Bilanzproblem ist Um die Annahme einer Überernährung ist also keinesfalls herumzukommen Besteht die Theorie der lipomatösen Tendenz zu Recht so muß der Nachweis erbracht werden daß der adipöse Organismus entweder leichter Fett ansetzt bzw bildet als der normale oder schwerer Fett zersetzt oder daß beides miteinander sich kombiniert Klärung kann hier nur durch Untersuchungen des intermediären Stoffwechsels gebracht werden

Die erste Frage betrifft den Nachweis einer gesteigerten Fettbildung sei es aus den im Blute zufließenden Nahrungsfetten oder aus Kohlenhydraten und Eiweiß

Einblick in den intermediären Stoffwechsel erhält man durch das Studium des Blutfettes nüchtern und nach Fettzufuhr und das Verhalten der Blutketonkörper Da deren Höhe nicht nur vom Abbau der Fettkörper sondern auch vom Kohlenhydrathaushalte abhängt wird zweckmäßig gleichzeitig der Blutzucker kontrolliert

Der Erste der dieses außerordentlich schwierige und umstrittene Gebiet betrat war anscheinend WALDVOGEL (1906) Er fand bei subcutaner Injektion von 5 g Oxybuttersäure bei Fettsüchtigen eine verlangsamte Acetonausscheidung

Die Hypothesen von VON BERGMANN (Z) und J BAUER gaben dann der Erforschung des intermediären Fettstoffwechsels einen neuen Impuls Inzwischen war die Methodik der Blutfett und Blutketonkörperbestimmung in guten Mikromethoden genügend genau ausgearbeitet um sie für die hier vorliegenden Fragen verwenden zu können und so entstand Ende der 20iger und vor allem in den 30iger Jahren ein großes Schrifttum mit Dutzenden von Arbeiten (Lit und eigene Untersuchungen bei CRASSOUSIS ferner bei GLATZEL (Z))

Überblickt man diese zahlreichen vergleichenden Untersuchungen bei Gesunden und Adipösen so ist man erstaunt über die Fülle der Widersprüche sowohl in den

Befunden wie in ihren Deutungen auf der ganzen Linie sogar in den Arbeiten der gleichen Klinik (z B KUGELMANN u BRENTANO an der v BERGMANNschen Klinik) und es ist außerordentlich schwer die Spreu vom Weizen zu trennen Zum Teil haben die Differenzen methodische Gründe zum großen Teil liegen auch bei einzelnen Versuchspersonen vor allem den Fettsüchtigen verschiedene Verhaltensweisen zugrunde Letzteres ist wahrscheinlich dadurch bedingt daß es sich wie überall im Stoffwechsel auch auf diesem Gebiete nicht um ein statisches sondern um ein dynamisches Gleichgewicht handelt das beim Fettsüchtigen viel leicht besonders labil ist

Schon normalerweise ist die Affinität des Fettgewebes für Fett und Fettbildner außerordentlich groß So konnte STETTEN jr u Mitarb zeigen daß schon bei einer eben ausreichenden Kohlenhydratkost der markierte Kohlenstoff nur zu 3% sich im Glykogen aber zu 30% im Fett wiederfindet der Rest war oxydiert Erst recht ist das natürlich bei Fettkost der Fall

Sieht man die früheren Arbeiten im einzelnen durch so besteht weitgehende Übereinstimmung darin daß der Blutfettgehalt der Adipösen im nüchternen Zustande höher liegt als beim Normalen aber die Angaben im einzelnen differieren sehr Während mein Mitarbeiter CRASSOUSIS Erhöhungen um + 0 20 mg % gegen über dem Normalwert von 0 38 mg % fand gehen die Zahlen von PONY LEVY bis 0 62 mg % hinauf Ältere Untersucher fanden wohl aus methodischen Gründen zum Teil sogar erniedrigte Werte

Maßgebend für die Höhe des Blutfettes sind Mobilisierung des Fettes aus den Depots (Fettwanderung) Nahrungszufuhr und Eliminierung des Nahrungsfettes aus dem Blute in die Leber wo es abgebaut wird Gerade im Hinblicke auf die genannten neueren amerikanischen Arbeiten dürfte die Blutfetterhöhung beim nüchternen Fettsüchtigen wohl in erster Linie auf Fettmobilisation und Rückwanderung zur Leber bedingt sein

Bei Fettbelastung wird von den meisten Autoren (HETENYI BEZNAK LEPPIEN PAAB SCHMIDT CRASSOUSIS [Lit bei CRASSOUSIS u GLATZEL (I)] ein geringerer Anstieg manchmal auch ein Fehlen oder sogar ein Absinken der Werte gegenüber der Norm bei Adipösen gefunden Der Höhepunkt der Reaktion ist meist nach 3—4 Std erreicht PITTES AGALETZKAJA fanden sogar eine über die Norm verlangerte hypolipämische Phase PONY LEVY glauben daß der Verlauf der Blutfettkurven nach Fettbelastung charakteristisch für gewisse Fettsuchttypen sei Aber auch hier gibt es Outsider So fanden NISSEN und KUGELMANN Hyperlipämien gegenüber der Norm Diese abweichenden Resultate sind schwer verständlich und kaum durch Besonderheiten ihrer Versuchspersonen bedingt Die Hyperlipämie des Gesunden läßt sich nach PAAB durch Lipoitrin unterdrücken der weit geringere Anstieg bei Fettleibigen aber nicht

Für die geringere oder fehlende Reaktion bei den Kranken gibt es wohl nur die eine Erklärung daß entweder bei ihnen die Fettdepots leichter Fett speichern als *die Gesunden* oder daß der *Rückstrom* zur Leber gegenüber der Norm gedrosselt ist Aus später noch zu erwähnenden Gründen scheint das Letztere der Fall zu sein

Gute Indicatoren für die Intensität der Fettverbrennung sind Ketonämie und R Q Beide sind aber nicht ganz zuverlässig weil sie nicht nur von der Fettverbrennung sondern auch vom Glykogenvorrat des Körpers abhängen Verminderte Fettverbrennung müßte sich nach Fettbelastung beim Adipösen bei gleichem Glykogenbestand in einer gegenüber der Norm erniedrigten Kurve der Ketonämie äußern KUGELMANN BORRUSO HETENYI SHERRIL-MACKEY SNAPPER VAN CREFELD und PITTES AGALETZKAJA (Lit bei CRASSOUSIS und GLATZEL (I) fanden im Gegenteil erhöhte Werte Auch die Hungerketonurie soll zum Teil je nach der

Fettsuchtform besonders stark ausfallen Daraus mußte man schließen daß der Fettleibige unter den gleichen Umständen mehr Fett verbrennt als der Gesunde

Aber auch hier stehen diesen Resultaten andere entgegengesetzte gegenuber So nimmt BRENTANO zum Teil wegen der bei Fettleibigen leichter und rascher auftreten len Kreatinurie eine verminderte Fettmobilisierung und einen erschwerten Fettabbau an In den Öl bzw Majonasebelastungsversuchen von LAUTER NEUENSCHWANDER LEMMER sowie von CRASSOUSIS an meiner früheren Klinik waren dagegen keine sicheren *Unterschiede gegenuber der Norm festzustellen* Respirationsversuche bei starker Fettbelastung sind nur sparlich vorhanden STROUSE u Mitarb fanden hohere R Q als in der Norm und fuhren sie *auf vermehrte Anlagerung von Fett zurück* HAGEDORN u Mitarb *pruften vor allem vergleichend die Fettbildung aus Kohlenhydraten* in ihren großangelegten Respirationsuntersuchungen nach vorheriger kohlenhydratreicher Nahrung Dabei sahen sie bei Fettsuchtigen niedrigere Werte als bei Normalen vor allem auch im Nuchternzustand (0 814 gegenuber 0 864) Sie fanden sogar einen *gewissen Parallelismus* zwischen Niedrigkeit des R Q und Hochgradigkeit der Fettsucht Ähnlich waren die Resultate von MASON *Auch* BOWEN GRIFFITH u SLA fanden bei ihren Fettsuchtigen Nuchternquotienten von 0 767 gegenuber 0 825 in der Norm nach Fettbelastung waren die Werte *in beiden Gruppen 0 80*

Im Gegensatz dazu hatten STROUSE u Mitarb bei starker Kohlenhydrat und Fettzufuhr sehr hohe respiratorische Quotienten gefunden woraus *sie auf vermehrte Fettablagerung und Fettbildung schlossen* Es ist *unmöglich so widersprechende Ergebnisse aus denen merkwurdigerweise zum Teil die gleichen Schlußfolgerungen gezogen wurden* auf einen gemeinsamen Nenner zu bringen Insbesondere ist es mir unverstandlich wie aus gegenüber der Norm erniedrigten R Q eine vermehrte Fettbildung aus Kohlenhydraten die sich doch in sehr hohen Werten zu erkennen gibt abgeleitet werden kann es sei denn man nahme eine enorm starke Glykogenbildung aus Fett an wofur aber bisher keinerlei Beweis vorliegt Immerhin *finden sich in der Literatur vereinzelt abnorm tiefe R Q bei Fettsuchtigen* So fanden LYON DUNLOP und STEWART in 50 ihrer Versuche bei kohlenhydratarmer Unterernahrung ihrer Adiposen Werte bis 0 678 In den Untersuchungen von FORBECK u LEEGARD bei *Entfettungskuren* von 15 Kranken gingen die Zahlen zeitweise auf 0 655 herab DU BOIS (Z) hat Recht wenn er gegen*uber solchen Zahlen schreibt* *It is difficult to account for these if the old* ZUNTZ and SCHUMBURG table is correct Der Verdacht unzureichender Methodik ist wie in allen derartigen Fallen sehr naheliegend Sicher ist daß Adipose oft sehr niedrige R Q Werte aufweisen was auch EVANS (Z) in seiner Darstellung betont *Der Fettsuchtige hat in keiner Weise ein vermindertes Fettverbrennungsvermogen*

Bei allen Untersuchungen uber den intermediaren Fettstoffwechsel muß auch der *Kohlenhydratumsatz* berucksichtigt werden Wir wissen daß Fettsucht und Diabetes Schwesterkrankheiten sind und sich oft miteinander kombinieren So fand KISCH (Z) bei *fast 50% seiner jugendlichen bei 15% seiner erwachsenen* Adiposen Diabetes C VON NOORDEN (Z) *sprach sogar von einer diabetogenen* Fettsucht Mir sind zahlreiche Adipose bekannt die sobald ein gewisses Korpergewicht uberschritten wird Hyperglykamie bekommen und Zucker ausscheiden Es wird auf diese Beziehungen noch beim Diabetes spater einzugehen sein

Zahlreiche Untersuchungen uber den Blutzucker mit und ohne *Belastungen* sind bei Fettsuchtigen angestellt Auch hier verblufft wieder die *Gegensatzlichkeit* der Befunde Wahrend die meisten Autoren wie GOLDBLAT SMITH HILL ALLISON HOROLL HUBBARD BECK STOCKER MADVEI OGILVIE und LEITERS AGALETZKAJA (Lit bei GLATZEL) eine verringerte *Kh Toleranz* fanden folgern andere wie HAUSLEITER ASCHNER und STROUSE WANG aus ihren Untersuchungen das Gegen

teil Eine 3 Gruppe wie TYNE WOHNER EMBLETON und zum Teil auch DEFISCH HASENOHRL (Lit bei FELLINGER (Z)] beobachteten bei Fettsüchtigen keine Abweichungen von der Norm Da kein Grund vorhanden ist die widersprechenden Resultate auf methodische Fehler zurückzuführen so muß man wohl annehmen daß die verschiedenen Kranken sich verschieden verhalten wahrscheinlich je nach der Leistungsfähigkeit ihres Pankreas und ihrer Leber

CRASSOUSIS hat angesichts dieser Sachlage auf meine Veranlassung bei seinen Untersuchungen über den intermediären Fettstoffwechsel auch den Blutzucker miteinbezogen Während in seinen Versuchen bei Normalen der Blutzucker praktisch konstant blieb kam es bei Fettsüchtigen auf der Höhe der Ketonämie nach Fettbelastung in der Regel wenn auch nicht immer zu einem Blutzuckeranstieg der meist 1—2 Std andauerte Ähnliches beobachteten auch KRAINICK u MÜLLER in ihren Selbstversuchen und führten es auf eine rhythmisch verlaufende Ketolyse zurück Während ein Teil der Ketonkörper durch Harn und Lungen den Körper verläßt wird ein anderer Teil durch Glykogenmobilisierung abgebaut Wird durch Adrenalininjektion eine Hyperglykämie d h eine Mobilisation von Zucker in der Leber hervorgerufen so wird die Ketonämie unterdrückt oder fällt schwächer aus wahrscheinlich infolge sekundärer Insulinmobilisation

Fettbildner sind auch die Eiweißkörper Bestehen hier Unterschiede zwischen Fettsüchtigen und Normalen? Merkwürdigerweise ist der *Eiweißstoffwechsel* bei der Fettsucht abgesehen von spezifisch-dynamischen Wirkungen und bei der Entfettung noch relativ wenig untersucht

Nach eigenen Beobachtungen habe ich den Eindruck daß der *Fettsüchtige bei Überernährung* mehr zu N Ansatz neigt als der Gesunde Entscheidende vergleichende Mastversuche liegen aber nicht vor und sind auch aus ärztlichen Gründen schwer durchführbar Die Beobachtung von LABBE BOULIN daß im Gesamteiweiß des Blutes Fettsüchtiger ähnlich wie beim Diabetiker das Albumin erhöht ist führt hier nicht weiter Die vorliegende Frage läßt sich wohl nur mit der Isotopenmethode entscheiden indem vergleichend untersucht wird ob und in welchem Umfange sich zugeführtes Eiweiß oder einzelne Aminosäuren *mit* markiertem C im Fettgewebe anreichern und ob hier Unterschiede *zwischen Gesunden und Fettsüchtigen* bestehen Es ist mir nicht bekannt ob solche Versuche in Amerika schon vorliegen

Studiert ist der Eiweißumsatz fast nur bei der Entfettung Schon 1894 fanden C VON NOORDEN und V DAPPER daß selbst bei starker Unterernährung von fast 50% des Bedarfs der Eiweißbestand trotz Gewichtsabnahme bestehen bleibt Diese Untersuchungen sind bis in die letzte Zeit immer wieder bestätigt (Literatur bis 1910 bei VON NOORDEN (Z) spätere Bestätigungen durch FOLIN u DENIS DEUEL u GULICK STRANG MCCLUGAGE EVANS u a) *Allerdings gilt* das nicht für alle Fettsüchtigen aber anscheinend für die Mehrzahl Voraussetzung scheint zu sein daß die Unterernährung *nicht zu brüsk* einsetzt und die gekürzte Nahrung reichlich Eiweiß enthält KEETON DICKENS vermochten sogar bei Fettsüchtigen mit einer Kost die calorisch 40—50% unter dem Grundumsatz werten lag und nur 40—50 g Eiweiß enthielt positive N Bilanzen zu erzielen

STRANG MCCLUGAGE und EVANS sahen ein N Gleichgewicht bei einer täglichen Calorienzufuhr von 360 Calorien und von 1 g Eiweiß pro Kilogramm bei einer Körpergewichtsabnahme von durchschnittlich 0 6 Pfund täglich Es ist das wohl so zu deuten daß der Fettreichtum des Körpers und die hier liegenden Calorienquellen den Eiweißbestand vor stärkerer Einschmelzung bewahren

Zieht man das Fazit aus den zahlreichen bisher vorliegenden widersprechenden Untersuchungen über den intermediären Stoffwechsel bei der Fettsucht so steht wohl fest daß *der Adipose Fett im ganzen ebensogut zu oxydieren vermag* wie der

Fettsuchtform besonders stark ausfallen Daraus mußte man schließen daß der Fettleibige unter den gleichen Umstanden mehr Fett verbrennt als der Gesunde

Aber auch hier stehen diesen Resultaten andere entgegengesetzte gegenuber So nimmt BRENTANO zum Teil wegen der bei Fettleibigen leichter und rascher auftretenden Kreatinurie eine verminderte Fettmobilisierung und einen erschwerten Fettabbau an In den Öl bzw Majonasebelastungsversuchen von LAUTER NEUENSCHWANDER LEHMER sowie von CRASSOUSIS an meiner fruheren Klinik waren dagegen keine sicheren Unterschiede gegenuber der Norm festzustellen Respirationsversuche bei starker Fettbelastung sind nur sparlich vorhanden STROUSE u Mitarb fanden hohere RQ als in der Norm und fuhren sie auf vermehrte Anlagerung von Fett zuruck HAGEDORN u Mitarb pruften vor allem vergleichend die Fettbildung aus Kohlenhydraten in ihren großangelegten Respirationsuntersuchungen nach vorheriger kohlenhydratreicher Nahrung Dabei sahen sie bei Fettsuchtigen niedrigere Werte als bei Normalen vor allem auch im Nuchternzustand (0 814 gegenuber 0 864) Sie fanden sogar einen gewissen Parallelismus zwischen Niedrigkeit des RQ und Hochgradigkeit der Fettsucht Ahnlich waren die Resultate von MASON Auch BOWEN GRIFFITH u SLY fanden bei ihren Fettsuchtigen Nuchternquotienten von 0 767 gegenuber 0 825 in der Norm nach Fettbelastung waren die Werte in beiden Gruppen 0 80

Im Gegensatz dazu hatten STROUSE u Mitarb bei starker Kohlenhydrat und Fettzufuhr sehr hohe respiratorische Quotienten gefunden woraus sie auf vermehrte Fettablagerung und Fettbildung schlossen Es ist unmoglich so widersprechende Ergebnisse aus denen merkwurdigerweise zum Teil die gleichen Schlußfolgerungen gezogen wurden auf einen gemeinsamen Nenner zu bringen Insbesondere ist es mir unverstandlich wie aus gegenuber der Norm erniedrigten RQ eine vermehrte Fettbildung aus Kohlenhydraten die sich doch in sehr hohen Werten zu erkennen gibt abgeleitet werden kann es sei denn man nahme eine enorm starke Glykogenbildung aus Fett an wofur aber bisher keinerlei Beweis vorliegt Immerhin finden sich in der Literatur vereinzelt abnorm tiefe RQ bei Fettsuchtigen So fanden LYON DUNLOP und STEWART in 50 ihrer Versuche bei kohlenhydratarmer Unterernahrung ihrer Adiposen Werte bis 0 678 In den Untersuchungen von FORBECK u LTLGARD bei Entfettungskuren von 15 Kranken gingen die Zahlen zeitweise auf 0 655 herab DU BOIS (Z) hat Recht wenn er gegenuber solchen Zahlen schreibt It is difficult to account for these if the old ZUNTZ and SCHUMBURG table is correct Der Verdacht unzureichender Methodik ist wie in allen derartigen Fallen sehr naheliegend Sicher ist daß Adipose oft sehr niedrige RQ Werte aufweisen was auch EVANS (Z) in seiner Darstellung betont Der Fettsuchtige hat in keiner Weise ein vermindertes Fettverbrennungsvermogen

Bei allen Untersuchungen uber den intermediaren Fettstoffwechsel muß auch der *Kohlenhydratumsatz* beruck sichtigt werden Wir wissen daß Fettsucht und Diabetes Schwesterkrankheiten sind und sich oft miteinander kombinieren So fand KISCH (Z) bei fast 50% seiner jugendlichen bei 15% seiner erwachsenen Adiposen Diabetes C VON NOORDEN (Z) sprach sogar von einer diabetogenen Fettsucht Mir sind zahlreiche Adipose bekannt die sobald ein gewisses Korpergewicht uberschritten wird Hyperglykamie bekommen und Zucker ausscheiden Es wird auf diese Beziehungen noch beim Diabetes spater einzugehen sein

Zahlreiche Untersuchungen uber den Blutzucker mit und ohne Belastungen sind bei Fettsuchtigen angestellt Auch hier verblufft wieder die Gegensatzlichkeit der Befunde Wahrend die meisten Autoren wie GOLDBLAK SMITH HILL ALLISON HOBOLL HUBBARD BECK STOCKER MADVEI OGILVIE und LEITERS AGALETZKAJA (Lit bei GLATZEL) eine verringerte Kh Toleranz fanden folgern andere wie HAUSLEITER ASCHNER und STROUSE WANG aus ihren Untersuchungen das Gegen

teil. Eine 3. Gruppe wie TYNE, WOHNER, EMBLETON und zum Teil auch DEFISCH, HASENÖHRL (Lit. bei FELLINGER (7)) beobachteten bei Fettsüchtigen keine Abweichungen von der Norm. Da kein Grund vorhanden ist, die widersprechenden Resultate auf methodische Fehler zurückzuführen, so muß man wohl annehmen, daß die verschiedenen Kranken sich verschieden verhalten, wahrscheinlich je nach der Leistungsfähigkeit ihres Pankreas und ihrer Leber.

CHASOUSIS hat angesichts dieser Sachlage auf meine Veranlassung bei seinen Untersuchungen über den intermediären Fettstoffwechsel auch den Blutzucker miteinbezogen. Während in seinen Versuchen bei Normalen der Blutzucker praktisch konstant blieb, kam es bei Fettsüchtigen auf der Höhe der Ketonämie nach Fettbelastung in der Regel, wenn auch nicht immer, zu einem Blutzuckeranstieg, der meist 1—2 Std. andauerte. Ähnliches beobachteten auch KRAINICK u. MÜLLER in ihren Selbstversuchen und führten es auf eine rhythmisch verlaufende Ketolyse zurück. Während ein Teil der Ketonkörper durch Harn und Lungen den Körper verläßt, wird ein anderer Teil durch Glykogenmobilisierung abgebaut. Wird durch Adrenalininjektion eine Hyperglykämie, d. h. eine Mobilisation von Zucker in der Leber hervorgerufen, so wird die Ketonämie unterdrückt oder fällt schwächer aus, wahrscheinlich infolge sekundärer Insulinmobilisation.

Fettbildner sind auch die Eiweißkörper. Bestehen hier Unterschiede zwischen *Fettsüchtigen und Normalen? Merkwürdigerweise ist der Eiweißstoffwechsel* bei der Fettsucht, abgesehen von spezifisch dynamischen Wirkungen und bei der Entfettung, noch relativ wenig untersucht.

Nach eigenen Beobachtungen habe ich den Eindruck, daß der Fettsüchtige bei Überernährung mehr zu N-Ansatz neigt als der Gesunde. Entscheidende vergleichende Mastversuche liegen aber nicht vor und sind auch aus ärztlichen Gründen schwer durchführbar. Die Beobachtung von LABBÉ-BOULIN, daß im Gesamteiweiß des Blutes Fettsüchtiger ähnlich wie beim Diabetiker das Albumin erhöht ist, führt hier nicht weiter. Die vorliegende Frage läßt sich wohl nur mit der Isotopenmethode entscheiden, indem vergleichend untersucht wird, ob und in welchem Umfange sich zugeführtes Eiweiß oder einzelne Aminosäuren mit markiertem C im Fettgewebe anreichern und ob hier Unterschiede zwischen Gesunden und Fettsüchtigen bestehen. Es ist mir nicht bekannt, ob solche Versuche in Amerika schon vorliegen.

Studiert ist der Eiweißumsatz fast nur bei der Entfettung. Schon 1894 fanden C. VON NOORDEN und V. DAPPER, daß selbst bei stärkerer Unterernährung, von fast 50% des Bedarfs, der Eiweißbestand trotz Gewichtsabnahme bestehen bleibt. Diese Untersuchungen sind bis in die letzte Zeit immer wieder bestätigt. (Literatur bis 1910 bei VON NOORDEN (7), später Bestätigungen durch FOLIN u. DENIS, DEUEL u. GULICK, STRANG, MCCLUGAGE, EVANS u. a.) Allerdings gilt das nicht für alle Fettsüchtigen, aber anscheinend für die Mehrzahl. Voraussetzung scheint zu sein, daß die Unterernährung nicht zu brüsk einsetzt und die gekürzte Nahrung reichlich Eiweiß enthält. KEETON, DICKENS vermochten sogar bei Fettsüchtigen mit einer Kost, die calorisch 40—50% unter den Grundumsatzwerten lag und nur 40—60 g Eiweiß enthielt, positive N-Bilanzen zu erzielen.

STRANG, MCCLUGAGE und EVANS sahen ein N-Gleichgewicht bei einer täglichen Calorienzufuhr von 360 Calorien und von 1 g Eiweiß pro Kilogramm bei einer Körpergewichtsabnahme von durchschnittlich 0,6 Pfund täglich. Es ist das wohl so zu deuten, daß der Fettreichtum des Körpers und die hier liegenden Calorienquellen den Eiweißbestand vor stärkerer Einschmelzung bewahren.

Zieht man das Fazit aus den zahlreichen bisher vorliegenden widersprechenden Untersuchungen über den intermediären Stoffwechsel bei der Fettsucht, so steht wohl fest, daß *der Adipöse Fett im ganzen ebensogut zu oxydieren vermag* wie der

Fettsuchtform besonders stark ausfallen Daraus mußte man schließen daß der Fettleibige unter den gleichen Umständen *mehr Fett verbrennt als der Gesunde*

Aber auch hier stehen diesen Resultaten andere entgegengesetzte gegenüber So nimmt BRENTANO zum Teil wegen der bei Fettleibigen leichter und rascher auftretenden Kreatinurie eine verminderte Fettmobilisierung und einen erschwerten Fettabbau an In den Öl bzw Majonasebelastungsversuchen von LAUTER NEUENSCHWANDER LEHMER sowie von CRASSOUSIS an meiner früheren Klinik waren dagegen keine sicheren Unterschiede gegenüber der Norm festzustellen Respirationsversuche bei starker Fettbelastung sind nur spärlich vorhanden STROUSE u Mitarb fanden höhere RQ als in der Norm und führen sie auf vermehrte Anlagerung von Fett zurück HAGEDORN u Mitarb prüften vor allem vergleichend die Fettbildung aus Kohlenhydraten in ihren großangelegten Respirationsuntersuchungen nach vorheriger kohlenhydratreicher Nahrung Dabei sahen sie bei Fettsüchtigen niedrigere Werte als bei Normalen, vor allem auch im Nüchternzustand (0 814 gegenüber 0 864) Sie fanden sogar einen gewissen Parallelismus *zwischen Niedrigkeit des RQ und Hochgradigkeit der Fettsucht* Ähnlich waren die Resultate von MASON Auch BOWEN GRIFFITH u SLY fanden bei ihren Fettsüchtigen Nüchternquotienten von 0 767 gegenüber 0 825 in der Norm nach Fettbelastung waren die Werte in beiden Gruppen 0 80

Im Gegensatz dazu hatten STROUSE u Mitarb bei starker Kohlenhydrat und *Fettzufuhr sehr hohe respiratorische Quotienten gefunden* woraus sie auf vermehrte Fettablagerung und Fettbildung schlossen Es ist unmöglich so widersprechende Ergebnisse aus denen merkwürdigerweise zum Teil die gleichen Schlußfolgerungen gezogen wurden auf einen gemeinsamen Nenner zu bringen Insbesondere ist es mir unverständlich wie aus gegenüber der Norm erniedrigten RQ eine vermehrte Fettbildung aus Kohlenhydraten die sich doch in sehr hohen Werten zu erkennen gibt abgeleitet werden kann es sei denn man nähme eine enorm starke Glykogenbildung aus Fett an wofür aber bisher keinerlei Beweis vorliegt Immerhin finden sich in der Literatur vereinzelt abnorm tiefe RQ bei Fettsüchtigen So fanden LYON DUNLOP und STEWART in 50 ihrer Versuche bei kohlenhydratarmer Unterernährung ihrer Adiposen Werte bis 0 678 In den Untersuchungen von FORBECK u LEEGARD bei Entfettungskuren von 15 Kranken gingen die Zahlen zeitweise auf 0 653 herab DU BOIS (Z) hat Recht wenn er gegenüber solchen Zahlen schreibt It is difficult to account for these if the old ZUNTZ and SCHUMBURG table is correct Der Verdacht unzureichender Methodik ist wie in allen derartigen Fällen sehr naheliegend Sicher ist daß Adipose oft sehr niedrige RQ Werte aufweisen was auch EVANS (Z) in seiner Darstellung betont Der Fettsüchtige hat in keiner Weise ein vermindertes Fettverbrennungsvermögen

Bei allen Untersuchungen über den intermediären Fettstoffwechsel muß auch der *Kohlenhydratumsatz berücksichtigt werden* Wir wissen daß Fettsucht und Diabetes Schwesterkrankheiten sind und sich oft miteinander kombinieren So fand KISCH (Z) bei fast 50% seiner jugendlichen bei 15% seiner erwachsenen Adiposen Diabetes C VON NOORDEN (Z) sprach sogar von einer diabetogenen Fettsucht Mir sind zahlreiche Adipose bekannt die sobald ein gewisses Körpergewicht überschritten wird *Hyperglykämie* bekommen und Zucker ausscheiden Es wird auf diese Beziehungen noch beim Diabetes später einzugehen sein

Zahlreiche Untersuchungen über den Blutzucker mit und ohne Belastungen sind bei Fettsüchtigen angestellt Auch hier verblüfft wieder die Gegensätzlichkeit der Befunde Während die meisten Autoren wie GOLDBLAK SMITH HILL ALLISON HOBOLL HUBBARD BECK STOCKER MADVEI *OGILVIE und* LEITERS AGALETZKAJA (Lit bei GLATZEL) eine verringerte Kh Toleranz fanden folgern andere wie HAUSLEITER ASCHNER und STROUSE WANG aus ihren Untersuchungen das Gegen

teil. Eine 3. Gruppe wie TYNE, WOHNER, EMBLETON und zum Teil auch DEFISCH, HASENÖHRL (Lit. bei FELLINGER (7)] beobachteten bei Fettsüchtigen keine Abweichungen von der Norm. Da kein Grund vorhanden ist, die widersprechenden Resultate auf methodische Fehler zurückzuführen, so muß man wohl annehmen, daß die verschiedenen Kranken sich verschieden verhalten, wahrscheinlich je nach der Leistungsfähigkeit ihres Pankreas und ihrer Leber.

CRASSOUSIS hat angesichts dieser Sachlage auf meine Veranlassung bei seinen Untersuchungen über den intermediären Fettstoffwechsel auch den Blutzucker miteinbezogen. Während in seinen Versuchen bei Normalen der Blutzucker praktisch konstant blieb, kam es bei Fettsüchtigen auf der Höhe der Ketonämie nach Fettbelastung in der Regel, wenn auch nicht immer, zu einem Blutzuckeranstieg, der meist 1—2 Std. andauerte. Ähnliches beobachteten auch KRAINICK u. MÜLLER in ihren Selbstversuchen und führten es auf eine rhythmisch verlaufende Ketolyse zurück. Während ein Teil der Ketonkörper durch Harn und Lungen den Körper verläßt, wird ein anderer Teil durch Glykogenmobilisierung abgebaut. Wird durch Adrenalininjektion eine Hyperglykämie, d. h. eine Mobilisation von Zucker in der Leber hervorgerufen, so wird die Ketonämie unterdrückt oder fällt schwächer aus, wahrscheinlich infolge sekundärer Insulinmobilisation.

Fettbildner sind auch die Eiweißkörper. Bestehen hier Unterschiede zwischen Fettsüchtigen und Normalen? Merkwürdigerweise ist der *Eiweißstoffwechsel* bei der Fettsucht, abgesehen von spezifisch dynamischen Wirkungen und bei der Entfettung, noch relativ wenig untersucht.

Nach eigenen Beobachtungen habe ich den Eindruck, daß der Fettsüchtige bei Überernährung mehr zu N-Ansatz neigt als der Gesunde. Entscheidende vergleichende Mastversuche liegen aber nicht vor und sind auch aus ärztlichen Gründen schwer durchführbar. Die Beobachtung von LABBE, BOULIN, daß im Gesamteiweiß des Blutes Fettsüchtiger ähnlich wie beim Diabetiker das Albumin erhöht ist, führt hier nicht weiter. Die vorliegende Frage läßt sich wohl nur mit der Isotopenmethode entscheiden, indem vergleichend untersucht wird, ob und in welchem Umfange sich zugeführtes Eiweiß oder einzelne Aminosäuren mit markiertem C im Fettgewebe anreichern und ob hier Unterschiede zwischen Gesunden und Fettsüchtigen bestehen. Es ist mir nicht bekannt, ob solche Versuche in Amerika schon vorliegen.

Studiert ist der Eiweißumsatz fast nur bei der Entfettung. Schon 1894 fanden C. VON NOORDEN und DAPPER, daß selbst bei starkerer Unterernährung von fast 50% des Bedarfs der Eiweißbestand trotz Gewichtsabnahme bestehen bleibt. Diese Untersuchungen sind bis in die letzte Zeit immer wieder bestätigt (Literatur bis 1910 bei VON NOORDEN (7), spätere Bestätigungen durch FOLIN u. DENIS, DEUEL u. GULICK, STRANG, MCCLUGAGE, EVANS u. a.). Allerdings gilt das nicht für alle Fettsüchtigen, aber anscheinend für die Mehrzahl. Voraussetzung scheint zu sein, daß die Unterernährung nicht zu brüsk einsetzt und die gekürzte Nahrung reichlich Eiweiß enthält. KEETON, DICKENS vermochten sogar bei Fettsüchtigen mit einer Kost, die calorisch 40—60% unter dem Grundumsatz werten lag und nur 40—50 g Eiweiß enthielt, positive N-Bilanzen zu erzielen.

STRANG, MCCLUGAGE und EVANS sahen ein N-Gleichgewicht bei einer täglichen Calorienzufuhr von 360 Calorien und von 1 g Eiweiß pro Kilogramm bei einer Körpergewichtsabnahme von durchschnittlich 0,6 Pfund täglich. Es ist das wohl so zu deuten, daß der Fettreichtum des Körpers und die hier liegenden Calorienquellen den Eiweißbestand vor stärkerer Einschmelzung bewahren.

Zieht man das Fazit aus den zahlreichen bisher vorliegenden widersprechenden Untersuchungen über den intermediären Stoffwechsel bei der Fettsucht, so steht wohl fest, daß *der Adipöse Fett im ganzen ebensogut zu oxydieren vermag wie der*

Fettsuchtform besonders stark ausfallen Daraus mußte man schließen daß der Fettleibige unter den gleichen Umständen mehr Fett verbrennt als der Gesunde

Aber auch hier stehen diesen Resultaten andere entgegengesetzte gegenüber So nimmt BRENTANO zum Teil wegen der bei Fettleibigen leichter und rascher auftretenden Kreatinurie eine verminderte Fettmobilisierung und einen erschwerten Fettabbau an In den *Öl bzw Majonasebelastungsversuchen* von LAUTER NEUENSCHWANDER LEMMER sowie von CRASSOUSIS an meiner früheren Klinik waren dagegen keine sicheren Unterschiede gegenüber der Norm festzustellen Respirationsversuche bei starker Fettbelastung sind nur spärlich vorhanden STROUSE u Mitarb fanden höhere RQ als in der Norm und führen sie auf vermehrte Anlagerung von Fett zurück HAGEDORN u Mitarb prüften vor allem vergleichend die Fettbildung aus Kohlenhydraten in ihren großangelegten Respirationsuntersuchungen nach vorheriger kohlenhydratreicher Nahrung Dabei sahen sie bei Fettsüchtigen niedrigere Werte als bei Normalen vor allem auch im Nüchternzustand (0 814 gegenüber 0 864) Sie fanden sogar einen gewissen Parallelismus zwischen Niedrigkeit des RQ und Hochgradigkeit der Fettsucht Ähnlich waren die Resultate von MASON *Auch* BOWEN GRIFFITH *u* SLY *fanden bei ihren Fettsüchtigen* Nüchternquotienten von 0 767 gegenüber 0 825 in der Norm nach Fettbelastung waren die Werte in beiden Gruppen 0 80

Im Gegensatz dazu hatten STROUSE u Mitarb bei starker Kohlenhydrat und Fettzufuhr sehr hohe respiratorische Quotienten gefunden woraus sie auf vermehrte Fettablagerung und Fettbildung schlossen Es ist unmöglich so widersprechende Ergebnisse aus denen merkwürdigerweise zum Teil die gleichen Schlußfolgerungen gezogen wurden auf einen gemeinsamen Nenner zu bringen Insbesondere ist es mir unverständlich wie aus gegenüber der Norm erniedrigten RQ eine vermehrte Fettbildung aus Kohlenhydraten die sich doch in sehr hohen Werten zu erkennen gibt abgeleitet werden kann es sei denn man nähme eine enorm starke Glykogenbildung aus Fett an wofür aber bisher keinerlei Beweis vorliegt Immerhin finden sich in der Literatur vereinzelt abnorm tiefe RQ bei Fettsüchtigen So fanden LYON DUNLOP und STEWART in 50 ihrer Versuche bei kohlenhydratarmer Unterernährung ihrer Adipösen Werte bis 0 678 In den Untersuchungen *von* FORBECK *u* LEEGARD *bei Entfettungskuren von 15 Kranken* gingen die Zahlen zeitweise auf 0 655 herab DU BOIS (Z) hat Recht wenn er gegenüber solchen Zahlen schreibt It is difficult to account for these if the old ZUNTZ and SCHUMBURG table is correct Der Verdacht unzureichender Methodik ist wie in allen derartigen Fällen sehr naheliegend Sicher ist *daß Adipöse oft sehr niedrige* RQ Werte aufweisen was auch EVANS (Z) in seiner Darstellung betont *Der Fettsüchtige hat in keiner Weise ein* vermindertes Fettverbrennungsvermögen

Bei allen Untersuchungen über den intermediären Fettstoffwechsel muß auch der *Kohlenhydratumsatz* berücksichtigt werden Wir wissen daß Fettsucht und Diabetes Schwesterkrankheiten sind und sich oft miteinander kombinieren So fand KISCH (Z) bei fast 50% seiner jugendlichen bei 15% seiner erwachsenen Adipösen Diabetes C VON NOORDEN (Z) sprach sogar von einer diabetogenen Fettsucht Mir sind zahlreiche Adipöse bekannt die sobald ein gewisses Körpergewicht überschritten wird Hyperglykämie bekommen und Zucker ausscheiden Es wird auf diese Beziehungen noch beim Diabetes später einzugehen sein

Zahlreiche Untersuchungen über den Blutzucker mit und ohne Belastungen sind bei Fettsüchtigen angestellt Auch hier verblüfft wieder die Gegensätzlichkeit der Befunde Während die meisten Autoren wie GOLDBLAK SMITH HILL ALLISON HOBOLL HUBBARD BECK STOCKER MADVEI OGILVIE und LEITERS-AGALETZ KAJA (*Lit bei* GLATZEL) *eine* verringerte Kh Toleranz fanden folgern andere wie HAUSLEITER ASCHNER und STROUSE WANG aus ihren Untersuchungen das Gegen

d) Allgemeines über das Lokalisationsproblem

Auch hier handelt es sich zunächst um die Frage der Autonomie des Fettgewebes

In der Literatur werden immer wieder besonders von G v Bergmann (Z) zur Stütze seiner Theorie von der lipophilen Tendenz die eigenartigen Beobachtungen von Strandberg und Hoffmann sowie Mieko erwähnt in denen ein von der Bauchhaut auf den Handrücken transplantiertes Hautfettstück bei später sich entwickelnder Fettsucht isoliert an Fett zunahm während die übrige Hand schlank blieb Zunächst ist zu erwähnen daß diese beiden Fälle ganz isoliert dastehen denn dem in der Transplantation besonders erfahrenen Lexer ist niemals eine derartige Beobachtung zu Gesicht gekommen (Vgl auch die Kritik von Fellinger (Z) und Lauter) Dieses Transplantat war natürlich seiner früheren nervösen Versorgung entzogen und nur vom Nervensystem des Armes abhängig aber durch die Blutbahn war es wie früher ebenso wie das übrige Fettgewebe hormonalen Einflüssen unterworfen Deshalb kann man nicht behaupten daß es primär autochthon etwa wie ein Lipom von sich aus zu wuchern anfing Es erfuhr nur das Schicksal des sonstigen Fettgewebes im Körper besonders der Bauchhaut sich bei der Fettsucht vermehrt mit Fett anzureichern während in seiner Umgebung das Fettgewebe weitgehend fehlte und daher an der allgemeinen Vermehrung nicht teilnehmen konnte Fettsucht kann sich nur da entwickeln wo Fettgewebe vorhanden ist Das aber ist an Händen und Füßen und an bestimmten Stellen des Gesichtes entweder nicht oder nur in sehr geringem Grade der Fall Wir sehen daß selbst bei hochgradiger Fettsucht diese Körperteile gewöhnlich schlank bleiben Das war auch der Fall in einem der hochgradigsten Fälle von Fettleibigkeit (195 kg bei 1 61 m Größe) die ich sah (vgl die Abb 31 a u b auf S 413) Die Fettsucht entwickelt sich in der Regel an den Stellen am stärksten an denen schon normalerweise die Fettschicht am dicksten ist d h am Bauch Gesäß Lendenpartien und im Abdomen aber die einzelnen Formen der Fettsucht verhalten sich entsprechend ihrer Genese oft sehr verschieden wie bei deren Besprechung noch näher auszuführen sein wird Allerdings gilt das im allgemeinen nur für sehr charakteristische Fälle Wie Lauter und Terhedebrügge an einem umfassenden Material von etwa 600 Gesunden und Leichen mit 3000[1] Einzelmessungen feststellen konnten bestehen schon in der Norm gewaltige Unterschiede hinsichtlich der Dicke des Fettpolsters und seiner Lokalisation selbst bei Menschen gleichen Gewichts gleicher Körperlänge gleichen Alters und gleichen Geschlechtes Im allgemeinen ist der normale Fettansatz bei der Frau stärker als beim Manne und in höheren Lebensjahrzehnten stärker als in der Jugend Die stärkste Fettansammlung findet sich im allgemeinen am Abdomen den Nates den Flanken und den Oberschenkeln aber auch hier finden sich oft große individuelle Unterschiede selbst an verschiedenen Stellen innerhalb der einzelnen großen Fettdepots Bei der Frau kommen oft noch die Brüste hinzu doch ist immer zu bedenken daß deren Größe auch weitgehend von der Ausbildung des Drüsengewebes abhängig ist Es ist daher verständlich daß bei eintretender Fettsucht diese sich besonders an den schon normalerweise bevorzugten Stellen lokalisiert Stets aber ist die Symmetrie zwischen rechts und links gewahrt Dagegen können gewaltige Unterschiede zwischen unterer und oberer Körperhälfte sich entwickeln wie bei gewissen Formen der Lipodystrophie Wie die Abb 45 S 487 in außerordentlich charakteristischer Weise zeigt kann sich eine Fettsucht der unteren Körperhälfte von der Taille abwärts mit einer Magersucht des ganzen Oberkörpers der Arme und des Gesichtes kombinieren so daß groteske Bilder entstehen

Für die Lokalisation der Fettsucht im einzelnen dürfte wohl die Stärke des normalen Fettpolsters in erster Linie maßgebend sein Dazu kommen aber höchst

Gesunde *daß aber vielleicht in einzelnen Fallen zugeführtes Fett und Kohlenhydrate entweder vermehrt im Fettgewebe als Fett zur Ablagerung kommen oder vermindert eingeschmolzen wird* eventuell *auch beides* Eine Entscheidung konnte hier nur durch die Untersuchungen mit markiertem C_1 erbracht werden SALCEDO und STETTEN (1943) konnten bei kongenital fettsuchtigen Mausen die sie mit deuteromarkierten Fettsauren futterten feststellen daß die Speicherung im Fettgewebe zwar die gleiche ist wie in der Norm daß aber das markierte Fett langsamer verschwindet

Diese außerordentlich wichtige Arbeit ist mir leider bisher nur in Referaten von EVANS (Z) und HAUROWITZ (Z) zuganglich gewesen aber es unterliegt mir keinem Zweifel daß fur diesen Sonderfall der Beweis fur eine lipomatose Tendenz bzw Lipophilie wenigstens hinsichtlich erschwerter Fetteinschmelzung erbracht worden ist

Es fragt sich ob solche bei ganz besonders gearteten Tieren erhobene Befunde auch auf den fettsuchtigen Menschen ubertragen werden durfen Ich glaube daß das in beschranktem Umfange statthaft ist Aber es gilt wahrscheinlich nur fur einen engen Kreis ganz besonders schwerer Falle von endogen konstitutioneller Fettsucht

Auch VON BERGMANN (Z) und BAUER (Z) lag es fern ihre Theorien auf alle Fettsuchtigen zu verallgemeinern

Wie soll man die erschwerte Einschmelzung von Fett in den in Betracht kommenden Fallen erklaren? LICHWITZ (Z) denkt an eine Fermentschwache der Fettzellen indem er analog wie LESSER es seinerzeit fur Diastase und Glykogen in der Leber tat eine raumliche Trennung von lipolytischem Ferment und Fettzellen des Adiposen annimmt

Wahrscheinlich ist nur daß solche Fettsuchtigen eine gegenuber der Norm herabgesetzte Menge von lipolytischem Ferment oder eine irgendwie weniger wirksame Form besitzen Systematische Untersuchungen uber Lipa en vor allem im Serum und im Fettgewebe bei Adiposen sind mir unbekannt auch BAUMANN berichtete in seiner letzten Fermentdarstellung im Erganzungswerk zu OPPENHEIMERS Handbuch der Biochemie daruber nichts allerdings stammt sie schon aus dem Jahre 1933

J BAUER (Z) sieht wohl mit Recht die Fettgewebsanomalie in den in Betracht kommenden Fallen als konstitutionell hereditar an Praktisch bedeutet das wie fast immer bei solchen Faktoren den Verzicht auf jede weitere Erklarung

Alle bisherigen Betrachtungen bezogen sich nur auf den Neutralfett bzw Fettsaurenstoffwechsel Der fast eben so wichtige *Lipoidstoffwechsel* ist beim Fettsuchtigen bisher schon aus methodischen Grunden noch unzureichend untersucht Was wir bisher daruber wissen spricht nicht dafur daß hier in unkomplizierten Fallen Abweichungen von der Norm vorliegen BRUGER POINDEXTER fanden zwar Erhohungen des Plasmacholesterins aber nur und auch dann nicht regelmaßig wenn Komplikation mit Hypertonie oder chronischen Gelenkerkrankungen vorlagen Erhohungen des Blutlipoidspiegels auch ohne Komplikationen beschrieben SOLOTAFEWA SCHAAL GOLDMANN ZWILICHOWSKAJA [zit nach GLATZEL (Z)] Fettbelastung mit 100 g oral soll nach BLOTNER bei Adiposen im Gegensatz zu Normalen und Mageren zu einem Blutcholesterinanstieg fuhren

Weitere Untersuchungen die sich auch auf andere Lipoide vor allem die Phosphatide und ein großeres Krankengut erstrecken waren sehr erwunscht da die Beziehungen zu den Neutralfetten und besonders den Fettsauren viel inniger sind als man fruher annahm (Neueste Darstellungen bei SCHONHEIMER u WHITE)

d) Allgemeines über das Lokalisationsproblem

Auch hier handelt es sich zunächst um die Frage der Autonomie des Fettgewebes

In der Literatur werden immer wieder besonders von G v BERGMANN (Z) zur Stütze seiner Theorie von der lipophilen Tendenz die eigenartigen Beobachtungen von STRANDBERG und HOFFMANN sowie MEXO erwähnt in denen ein von der Bauchhaut auf den Handrücken transplantiertes Hautfettstück bei später sich entwickelnder Fettsucht isoliert an Fett zunahm während die übrige Hand schlank blieb Zunächst ist zu erwähnen daß diese beiden Fälle ganz isoliert dastehen denn dem in der Transplantation besonders erfahrenen LEXER ist niemals eine derartige Beobachtung zu Gesicht gekommen (Vgl auch die Kritik von FELLINGER (Z) und LAUTER) Die es Transplantat war natürlich seiner früheren nervösen Versorgung entzogen und nur vom Nervensystem des Armes abhängig aber durch die Blutbahn war es wie früher ebenso wie das übrige Fettgewebe hormonalen Einflüssen unterworfen Deshalb kann man nicht behaupten daß es primär autochton etwa wie ein Lipom von sich aus zu wuchern anfing Es erfuhr nur das Schicksal des sonstigen Fettgewebes im Körper besonders der Bauchhaut sich bei der Fettsucht vermehrt mit Fett anzureichern während in seiner Umgebung das Fettgewebe weitgehend fehlte und daher an der allgemeinen Vermehrung nicht teilnehmen konnte Fettsucht kann sich nur da entwickeln wo Fettgewebe vorhanden ist Das aber ist an Händen und Füßen und an bestimmten Stellen des Gesichtes entweder nicht oder nur in sehr geringem Grade der Fall Wir sehen daß selbst bei hochgradiger Fettsucht diese Körperteile gewöhnlich schlank bleiben Das war auch der Fall in einem der hochgradigsten Fälle von Fettleibigkeit (195 kg bei 1 61 m Größe) die ich sah (vgl die Abb 31 a u b auf S 413) Das Fett ucht entwickelt sich in der Regel an den Stellen am stärksten an denen schon normalerweise die Fettschicht am dicksten ist d h am Bauch Gesäß Lendenpartien und im Abdomen aber die einzelnen Formen der Fettsucht verhalten sich entsprechend ihrer Genese oft sehr verschieden wie bei deren Besprechung noch näher auszuführen sein wird Allerdings gilt das im allgemeinen nur für ehr charakteristische Fälle Wie LAUTER und TERHEDEBRÜGGE an einem umfassenden Material von etwa 600 Gesunden und Leichen mit 3 000 Einzelmessungen feststellen konnten bestehen schon in der Norm gewaltige Unterschiede hinsichtlich der Dicke des Fettpolsters und seiner Lokalisation selbst bei Menschen gleichen Gewichts gleicher Körperlänge gleichen Alters und gleichen Geschlechtes Im allgemeinen ist der normale Fettansatz bei der Frau stärker als beim Manne und in höheren Lebensjahrzehnten stärker als in der Jugend Die stärkste Fettansammlung findet sich im allgemeinen am Abdomen den Nates den Flanken und den Oberschenkeln aber auch hier finden sich oft große individuelle Unterschiede selbst an verschiedenen Stellen innerhalb der einzelnen großen Fettdepots Bei der Frau kommen oft noch die Brüste hinzu doch ist immer zu bedenken daß deren Größe auch weitgehend von der Ausbildung des Drüsengewebes abhängig ist *Es ist daher verständlich daß bei eintretender Fettsucht diese sich besonders an den schon normalerweise bevorzugten Stellen lokalisiert* Stets aber ist die Symmetrie zwischen rechts und links gewahrt Dagegen können gewaltige Unterschiede zwischen unterer und oberer Körperhälfte sich entwickeln wie bei gewissen Formen der Lipodystrophie Wie die Abb 4. S 487 in außerordentlich charakteristischer Weise zeigt kann sich eine Fet[illegible] nteren Körperhälfte von der Taille abwärts mit einer Magersucht d[illegible] orpers der Arme und des Gesichtes kombinieren so daß gro[illegible] n

Für die Lokalisation der Fettsucht im e[illegible] l die Stärke des normalen Fettpolsters in erster Linie maßg[illegible] men aber höchst

Gesunde, *daß aber vielleicht in einzelnen Fällen zugeführtes Fett und Kohlenhydrate entweder vermehrt im Fettgewebe als Fett zur Ablagerung kommen oder vermindert eingeschmolzen wird*, eventuell *auch beides*. Eine Entscheidung konnte hier nur durch die Untersuchungen mit markiertem C_1 erbracht werden. SALCEDO und STETTEN (1943) konnten bei kongenital fettsüchtigen Mäusen, die sie mit deuteromarkierten Fettsäuren fütterten, *feststellen*, daß die Speicherung im Fettgewebe zwar die gleiche ist wie in der Norm, daß aber das markierte Fett langsamer verschwindet.

Diese außerordentlich wichtige Arbeit ist mir leider bisher nur in Referaten von EVANS (Z) und HAUROWITZ (Z) zugänglich gewesen, aber es unterliegt mir keinem Zweifel, daß für diesen Sonderfall der Beweis für eine lipomatose Tendenz bzw. Lipophilie wenigstens hinsichtlich erschwerter Fetteinschmelzung erbracht worden ist.

Es fragt sich, ob solche bei ganz besonders gearteten Tieren erhobene Befunde auch auf den fettsüchtigen Menschen übertragen werden dürfen. Ich glaube, daß das in beschränktem Umfange statthaft ist. Aber es gilt wahrscheinlich nur für einen engen Kreis ganz besonders schwerer Fälle von endogen konstitutioneller Fettsucht.

Auch VON BERGMANN (Z) und BAUER (Z) *lag es fern, ihre Theorien auf alle Fettsüchtigen zu verallgemeinern.*

Wie soll man die erschwerte Einschmelzung von Fett in den in Betracht kommenden Fällen erklären? LICHWITZ (Z) denkt an eine Fermentschwäche der Fettzellen, indem er analog, wie LESSER es seinerzeit für Diastase und Glykogen in der Leber tat, *eine räumliche Trennung von lipolytischem Ferment und Fettzellen des* Adiposen annimmt.

Wahrscheinlich ist nur, daß solche Fettsüchtigen eine gegenüber der Norm herabgesetzte Menge von lipolytischem Ferment oder eine irgendwie weniger wirksame Form besitzen. Systematische Untersuchungen über Lipasen *vor allem im Serum und im Fettgewebe bei Adiposen sind mir unbekannt*, auch BAUMANN berichtete in seiner letzten Fermentdarstellung im Ergänzungswerk zu OPPENHEIMERS Handbuch der Biochemie darüber nichts, allerdings stammt sie schon aus dem Jahre 1933.

J. BAUER (Z) sieht wohl mit Recht die Fettgewebsanomalie in den in Betracht kommenden Fällen als konstitutionell hereditär an. Praktisch bedeutet das wie fast immer bei solchen Faktoren den Verzicht auf jede weitere Erklärung.

Alle bisherigen Betrachtungen bezogen sich nur auf den Neutralfett- bzw. Fettsäurenstoffwechsel. Der fast eben so wichtige *Lipoidstoffwechsel* ist beim Fettsüchtigen bisher schon aus methodischen Gründen *noch unzureichend untersucht*. Was wir bisher darüber wissen, spricht nicht dafür, daß hier in unkomplizierten Fällen Abweichungen von der Norm vorliegen. BRUGER, POINDEXTER fanden zwar Erhöhungen des Plasmacholesterins, aber nur und auch dann nicht regelmäßig, wenn Komplikation mit Hypertonie oder chronischen Gelenkerkrankungen vorlagen. Erhöhungen des Blutlipoidspiegels auch ohne Komplikationen beschrieben SOLOTAREWA, SCHAAL, GOLDMANN, ZWILICHOWSKAJA [zit. nach GLATZEL (Z)]. *Fettbelastung mit 100 g oral soll nach* BLOTNER *bei Adiposen* im Gegensatz zu Normalen und Mageren zu einem Blutcholesterinanstieg führen.

Weitere Untersuchungen, die sich auch auf andere Lipoide, vor allem die Phosphatide und ein größeres Krankengut erstrecken, wären sehr erwünscht, da die Beziehungen zu den Neutralfetten und besonders den Fettsäuren viel inniger sind, als man früher annahm. (Neueste Darstellungen bei SCHOENHEIMER u. WHITE.)

d) Allgemeines über das Lokalisationsproblem

Auch hier handelt es sich zunächst um die Frage der Autonomie des Fettgewebes.

In der Literatur werden immer wieder besonders von G. v. BERGMANN (Z) zur Stütze seiner Theorie von der lipophilen Tendenz die eigenartigen Beobachtungen von STRANDBERG und HOFFMANN sowie MENO erwähnt, in denen ein von der Bauchhaut auf den Handrücken transplantiertes Hautfettstück bei später sich entwickelnder Fettsucht isoliert an Fett zunahm, während die übrige Hand schlank blieb. Zunächst ist zu erwähnen, daß diese beiden Fälle ganz isoliert dastehen, denn dem in der Transplantation besonders erfahrenen LEXER ist niemals eine derartige Beobachtung zu Gesicht gekommen (Vgl. auch die Kritik von FELLINGER (Z) und LAUTER). Dieses Transplantat war natürlich seiner früheren nervösen Versorgung entzogen und nur vom Nervensystem des Armes abhängig, aber durch die Blutbahn war es wie früher ebenso wie das übrige Fettgewebe hormonalen Einflüssen unterworfen. Doch kann man nicht behaupten, daß es primär autochthon etwa wie ein Lipom von sich aus zu wuchern anfing. Es erfuhr nur das Schicksal des sonstigen Fettgewebes im Körper, besonders der Bauchhaut, sich bei der Fettsucht vermehrt mit Fett anzureichern, während in seiner Umgebung das Fettgewebe weitgehend fehlte und daher an der allgemeinen Vermehrung nicht teilnehmen konnte. Fettsucht kann sich nur da entwickeln, wo Fettgewebe vorhanden ist. Das aber ist an Händen und Füßen und an bestimmten Stellen des Gesichtes entweder nicht oder nur in sehr geringem Grade der Fall. Wir sehen, daß selbst bei hochgradiger Fettsucht diese Körperteile gewöhnlich schlank bleiben. Das war auch der Fall in einem der hochgradigsten Fälle von Fettleibigkeit (195 kg bei 1,61 m Größe), die ich sah (vgl. die Abb. 31 a u. b auf S. 413). Die Fettsucht entwickelt sich in der Regel an den Stellen am stärksten, an denen schon normalerweise die Fettschicht am dicksten ist, d. h. am Bauch, Gesäß, Lendenpartien und im Abdomen, aber die einzelnen Formen der Fettsucht verhalten sich entsprechend ihrer Genese oft sehr verschieden, wie bei deren Besprechung noch näher auszuführen sein wird. Allerdings gilt das im allgemeinen nur für sehr charakteristische Fälle. Wie LAUTER und TERHEDEBRÜGGE an einem umfassenden Material von etwa 650 Gesunden und Leichen mit 35000[1] Einzelmessungen feststellen konnten, bestehen schon in der Norm gewaltige Unterschiede hinsichtlich der Dicke des Fettpolsters und seiner Lokalisation selbst bei Menschen gleichen Gewichts, gleicher Körperlänge, gleichen Alters und gleichen Geschlechtes. Im allgemeinen ist der normale Fettansatz bei der Frau stärker als beim Manne und in höheren Lebensjahrzehnten stärker als in der Jugend. Die stärkste Fettansammlung findet sich im allgemeinen am Abdomen, den Nates, den Flanken und den Oberschenkeln, aber auch hier finden sich oft große individuelle Unterschiede selbst an verschiedenen Stellen innerhalb der einzelnen großen Fettdepots. Bei der Frau kommen oft noch die Brüste hinzu, doch ist immer zu bedenken, daß deren Größe auch weitgehend von der Ausbildung des Drüsengewebes abhängig ist. *Es ist daher verständlich, daß bei eintretender Fettsucht diese sich besonders* an den schon normalerweise bevorzugten Stellen lokalisiert. Stets aber ist die Symmetrie zwischen rechts und links gewahrt. Dagegen können gewaltige Unterschiede zwischen unterer und oberer Körperhälfte sich entwickeln, wie bei gewissen Formen der Lipodystrophie. Wie die Abb. 45 S. 487 in außerordentlich charakteristischer Weise zeigt, kann sich eine Fettsucht der unteren Körperhälfte von der Taille abwärts mit einer Magersucht des ganzen Oberkörpers, der Arme und des Gesichtes kombinieren, so daß groteske Bilder entstehen.

Für die Lokalisation der Fettsucht im einzelnen dürfte wohl die Stärke des normalen Fettpolsters in erster Linie maßgebend sein. Dazu kommen aber höchst

Gesunde *daß aber vielleicht in einzelnen Fallen zugefuhrtes Fett und Kohlenhydrate entweder vermehrt im Fettgewebe als Fett zur Ablagerung kommen oder vermindert eingeschmolzen wird* eventuell *auch beides* Eine Entscheidung konnte hier nur durch die Untersuchungen mit markiertem C_1 erbracht werden SALCEDO und STETTEN (1943) konnten bei kongenital fettsuchtigen Mausen die sie mit deuteromarkierten Fettsauren futterten feststellen daß die Speicherung im Fettgewebe zwar die gleiche ist wie in der Norm *daß aber das markierte Fett langsamer verschwindet*

Diese außerordentlich wichtige Arbeit ist mir leider bisher nur in Referaten von EVANS (Z) und HAUROWITZ (Z) zuganglich gewesen aber es unterliegt mir keinem *Zweifel daß fur diesen Sonderfall der Beweis fur eine lipomatose Tendenz bzw Lipophilie wenigstens hinsichtlich erschwerter Fetteinschmelzung erbracht worden ist*

Es fragt sich ob solche bei ganz besonders gearteten Tieren erhobene Befunde auch auf den fettsuchtigen Menschen ubertragen werden durfen Ich glaube daß das in beschranktem Umfange statthaft ist Aber es gilt wahrscheinlich nur fur *einen engen Kreis ganz besonders schwerer Falle von endogen konstitutioneller Fettsucht*

Auch VON BERGMANN (Z) und BAUER (Z) lag es fern ihre Theorien auf alle Fettsuchtigen zu verallgemeinern

Wie soll man die erschwerte Einschmelzung von Fett in den in Betracht kommenden Fallen erklaren? LICHWITZ (Z) denkt an eine Fermentschwache der Fettzellen indem er analog wie LESSER es seinerzeit fur Diastase und Glykogen in der Leber tat eine raumliche Trennung von lipolytischem Ferment und Fettzellen des Adiposen annimmt

Wahrscheinlich ist nur daß solche Fettsuchtigen eine gegenuber der Norm herabgesetzte Menge von lipolytischem Ferment oder eine irgendwie weniger wirksame Form besitzen Systematische Untersuchungen uber Lipasen vor allem im Serum und im Fettgewebe bei Adiposen sind mir unbekannt auch BAUMANN berichtete in seiner letzten Fermentdarstellung im Erganzungswerk zu OPPENHEIMERs Handbuch der Biochemie daruber nichts allerdings stammt sie schon aus dem Jahre 1933

J BAUER (Z) *sieht wohl mit Recht die Fettgewebsanomalie in den in* Betracht kommenden Fallen als konstitutionell hereditar an Praktisch bedeutet das wie fast immer bei solchen Faktoren den Verzicht auf jede weitere Erklarung

Alle bisherigen Betrachtungen bezogen sich nur auf den Neutralfett bzw Fettsaurenstoffwechsel Der fast eben so wichtige *Lipoidstoffwechsel* ist beim Fettsuchtigen bisher schon aus methodischen Grunden noch unzureichend untersucht Was wir bisher daruber wissen spricht nicht dafur daß hier in unkomplizierten Fallen Abweichungen von der Norm vorliegen BRUGER POINDEXTER fanden zwar Erhohungen des Plasmacholesterins aber nur und auch dann nicht *regelmaßig* wenn Komplikation mit Hypertonie oder chronischen Gelenkerkrankungen vorlagen Erhohungen des Blutlipoidspiegels auch ohne Komplikationen beschrieben SOLOTAREWA SCHAAL GOLDMANN ZWILICHOWSKAJA [zit nach GLATZEL (Z)] Fettbelastung mit 100 g oral soll nach BLOTNER bei *Adiposen im Gegensatz* zu Normalen und Mageren zu einem Blutcholesterinanstieg fuhren

Weitere Untersuchungen die sich auch auf andere Lipoide vor allem die Phosphatide und ein großeres Krankengut erstrecken waren sehr erwunscht da die Beziehungen zu den Neutralfetten und besonders den Fettsauren viel inniger sind als man fruher annahm (Neueste Darstellungen bei SCHONHEIMER u WHITE)

d) Allgemeines über das Lokalisationsproblem

Auch hier handelt es sich zunächst um die Frage der Autonomie des Fettgewebes.

In der Literatur werden immer wieder besonders von G. v. BERGMANN (Z) zur Stütze seiner Theorie von der lipophilen Tendenz die eigenartigen Beobachtungen von STRANDBERG und HOFFMANN sowie MINO erwähnt, in denen ein von der Bauchhaut auf den Handrücken transplantiertes Hautfettstück bei später sich entwickelnder Fettsucht isoliert an Fett zunahm, während die übrige Hand schlank blieb. Zunächst ist zu erwähnen, daß diese beiden Fälle ganz isoliert dastehen, denn dem in der Transplantation besonders erfahrenen LEXER ist niemals eine derartige Beobachtung zu Gesicht gekommen (Vgl. auch die Kritik von FELLINGER (Z) und LAUTER). Dieses Transplantat war natürlich seiner früheren nervösen Versorgung entzogen und nur vom Nervensystem des Armes abhängig, aber durch die Blutbahn war es wie früher ebenso wie das übrige Fettgewebe hormonalen Einflüssen unterworfen. Deshalb kann man nicht behaupten, daß es primär autochton etwa wie ein Lipom von sich aus zu wuchern anfing. Es erfuhr nur das Schicksal des sonstigen Fettgewebes im Körper, besonders der Bauchhaut, sich bei der Fettsucht vermehrt mit Fett anzureichern, während in seiner Umgebung das Fettgewebe weitgehend fehlte und daher an der allgemeinen Vermehrung nicht teilnehmen konnte. Fettsucht kann sich nur da entwickeln, wo Fettgewebe vorhanden ist. Das aber ist an Händen und Füßen und an bestimmten Stellen des Gesichtes entweder nicht oder nur in sehr geringem Grade der Fall. Wir sehen, daß selbst bei hochgradiger Fettsucht diese Körperteile gewöhnlich schlank bleiben. Das war auch der Fall in einem der hochgradigsten Fälle von Fettleibigkeit (195 kg bei 1,61 m Größe), die ich sah (vgl. die Abb. 31 a u. b auf S. 413). Die Fettsucht entwickelt sich in der Regel an den Stellen am stärksten, an denen schon normalerweise die Fettschicht am dicksten ist, d. h. am Bauch, Gesäß, Lendenpartien und im Abdomen, aber die einzelnen Formen der Fettsucht verhalten sich entsprechend ihrer Genese oft sehr verschieden, wie bei deren Besprechung noch näher auszuführen sein wird. Allerdings gilt das im allgemeinen nur für sehr charakteristische Fälle. Wie LAUTER und TERHILDEBRUGGE an einem umfassenden Material von etwa 650 Gesunden und Leichen mit 35000! Einzelmessungen feststellen konnten, bestehen schon in der Norm gewaltige Unterschiede hinsichtlich der Dicke des Fettpolsters und seiner Lokalisation selbst bei Menschen gleichen Gewichts, gleicher Körperlänge, gleichen Alters und gleichen Geschlechtes. Im allgemeinen ist der normale Fettansatz bei der Frau stärker als beim Manne und in höheren Lebensjahrzehnten stärker als in der Jugend. Die stärkste Fettansammlung findet sich im allgemeinen am Abdomen, den Nates, den Flanken und den Oberschenkeln, aber auch hier finden sich oft große individuelle Unterschiede selbst an verschiedenen Stellen innerhalb der einzelnen großen Fettdepots. Bei der Frau kommen oft noch die Brüste hinzu, doch ist immer zu bedenken, daß deren Größe auch weitgehend von der Ausbildung des Drüsengewebes abhängig ist. Es ist daher verständlich, daß bei eintretender Fettsucht diese sich besonders an den schon normalerweise bevorzugten Stellen lokalisiert. Stets aber ist die Symmetrie zwischen rechts und links gewahrt. Dagegen können gewaltige Unterschiede zwischen unterer und oberer Körperhälfte sich entwickeln, wie bei gewissen Formen der Lipodystrophie. Wie die Abb. 45, S. 487 in außerordentlich charakteristischer Weise zeigt, kann sich eine Fettsucht der unteren Körperhälfte von der Taille abwärts mit einer Magersucht des ganzen Oberkörpers, der Arme und des Gesichtes kombinieren, so daß groteske Bilder entstehen.

Für die Lokalisation der Fettsucht im einzelnen dürfte wohl die Stärke des normalen Fettpolsters in erster Linie maßgebend sein. Dazu kommen aber höchst

wahrscheinlich noch andere Faktoren Die Symmetrie der Entwicklung spricht für eine wichtige Rolle des Nervensystems L P MÜLLER hat vollkommen recht wenn er schreibt Es liegt die Annahme besonders trophischer Nerveneinflusse sehr nahe Es wird aber abgesehen von ausgesprochenen organischen Nervenleiden sehr schwer sein solche auch genetisch für eine Fettsucht mit Sicherheit nachzuweisen Die sogenannte Mastfettsucht bietet im allgemeinen fast immer das gleiche Bild Sie ist im wesentlichen eine Stammfettsucht oft unter Einbeziehung von Oberarmen und Oberschenkeln Warum dabei einzelne Partien wie z B der Nacken oft starker betroffen sind als andere laßt sich schwer erklaren

Bei den hormonalen Formen spielennaturlich Insuffizienzen innersekretorischer Organe eine Rolle Aber auch hier wissen wir nicht wie die charakteristischen Typen zustandekommen Es ist schwer verstandlich daß dabei oft einzelne Korpergebiete mehr andere weniger betroffen sind obwohl die Zusammensetzung des Blutes welche das Fettgewebe durchstromt, uberall die gleiche ist Ich glaube nicht daß das nur mit schwankender Dicke des Fettpolsters vor Eintreten der Fettleibigkeit zusammenhangt Jedenfalls liegen hier noch manche Ratsel vor die nicht einfach mit den Schlagwortern konstitutionell oder hereditar gelost werden was fast immer einem ignorabimus gleich kommt

Im ganzen muß man wohl sagen daß je hochgradiger die Fettsucht ist um so mehr verschwinden eventuell vorher vorhandene Typen Man braucht nur die Abbildungen von Kranken uber 120 kg Gewicht anzusehen um festzustellen daß sie unabhangig von der Genese ihrer Adipositas ziemlich gleich aussehen

ε) Der Wasserhaushalt

Auch der Wasserhaushalt ist bei Fettsucht haufig wenn auch keineswegs immer gegenuber der Norm verandert Es ist das von großer Bedeutung nicht fur die Starke der Fettablagerung wohl aber fur die Beurteilung des Korpergewichtes Der Fettsuchtige hat in der Regel eine *hydrophile Tenden* Das war schon alteren Autoren wie OEDER (Z) sowie VON NOORDEN (Z) und seiner Schule (SALOMON u a) wohl bekannt Vor allem UMBER (Z) und GRAFE (Z) haben immer wieder darauf hingewiesen

Das gilt auch fur vollkommen kreislaufgesunde Adipose Es hangt das nur zum Teil mit einer gleichzeitig vorhandenen Kochsalzretention (pro 1 g NaCl 100 g H_2O) zu der auch manche derartige Kranke neigen zusammen (JAGUTTIS u a)

Manches spricht dafur daß das Wasser nur zum Teil in die Zellen eindringt und in der Hauptsache lockerer als in der Norm im Bindegewebe lagert (Lit bei SIEBECK MARX und GLATZEL (Z)) Sonst ware es auch unverstandlich daß manche Kranke vor allem solche mit Dystrophia adiposogenitalis im Laufe weniger Tage *kiloweise an Gewicht zunehmen* und hinterher mit großen Diuresen wieder das uberschussige Wasser hergeben Die Wasseransammlungen konnen so groß sein daß es sogar bei intaktem Herzen zu Ödemen kommen kann

Die Diurese ist oft verlangsamt stoßweise gehauft nach korperlicher Arbeit Manchmal auch begunstigt durch Korperruhe kommt das retinierte Wasser wieder zum Vorschein MARX hat daraus auf eine Verzogerung des Flussigkeitsein troms *aus den Geweben in die Blutbahn geschlossen* was allerdings mit der gegen uber der Norm lockereren Bindung nicht recht in Einklang zu bringen ist Besonders deutlich tritt naturlich die hydrophile Tendenz bei Wasserbela tungen in die Erscheinung auch hier vorwiegend bei den hypophysaren Formen

Wahrend bei den Trinkversuchen der Gesunde die ubermaßigen Wassermengen rasch wieder entleert manchmal sogar uberschießend halt der Adipose sie zuruck und erhoht dadurch sein Korpergewicht (ZONDEK u a) Wie schon an anderer Stelle ausgefuhrt wurde schwankt der Wassergehalt des Fettgewebes nach

Untersuchungen von BOZENRAD, SCHIRMER, LAUTER u. a. in den enorm weiten Grenzen von 5—71%. Im allgemeinen sind die Werte um so niedriger, je hochgradiger die Fettsucht ist. Das gilt wenigstens für einen Gleichgewichtszustand auf mittlerer Höhe. Sobald die Zufuhr an Nahrung weiter wächst, steigt auch zum mindesten vorübergehend der Wassergehalt an. Da 18—20% des Körpers schon normalerweise aus Fettgewebe bestehen und dieser Prozentsatz bei hochgradig Fettsüchtigen bis 25—30% ansteigen kann, so läßt sich leicht berechnen, welch gewaltige Wassermengen ein Adipöser von 100 kg bei Steigerung des Wassergehaltes seines Fettgewebes von 10 auf 50% aufnehmen kann. Sein Gewicht würde etwa um 12 kg steigen, ohne daß er auch nur 1 g Fett angesetzt zu haben braucht. Praktisch dürfte ein solcher Fall allerdings kaum vorkommen.

IMMERMANN hat früher solche Fälle als hydride Sonderform unterschieden und abtrennen wollen. Es liegt dazu aber kein Grund vor, da es sich nur um eine quantitative Steigerung einer Eigenschaft der meisten Fettsüchtigen handelt.

Die Hydrophilie des einzelnen Fettsüchtigen läßt sich durch die RECHTsche Quaddelprobe manchmal gut nachweisen.

Stärkere Wasserretentionen werden meist nach kürzerer oder längerer Zeit gefolgt von vermehrten Wasserabgaben. Kochsalzfreie Trockenkost, Thyreoidin und vor allem Salyrgan bzw. Novasurol befördern diese.

Die Konstanz des Körpergewichtes geht natürlich infolge der Schwankungen verloren, auch wenn die Fettsucht nicht zunimmt. Die Gewichtsveränderungen können um die Mittel- oder Gleichgewichtslage täglich bei vollkommen gleicher Nahrungs- und Flüssigkeitszufuhr ½—1 kg und mehr nach oben und unten betragen.

Am stärksten tritt die hydrophile Tendenz der Fettsüchtigen manchmal bei *Entfettungskuren* in die Erscheinung, oft zur Verzweiflung der Kranken und zur Enttäuschung ihrer in diesen Dingen zu wenig bewanderten Ärzte. Hier addiert sich die an sich schon bei Unterernährung bestehende Neigung zu Wasserretentionen zur hydrophilen Tendenz der Adipösen. So beobachtete GRAFE einmal bei einer Kranken mit Kastrationsfettsucht von 105 kg Gewicht und 158 cm Größe einen 23tägigen Gewichtsstillstand bei einer Unterernährung von 50%, mit nur rund 10 Bruttocalorien/kg täglich. Bei der Behandlung der Fettsucht werde ich auf diesen charakteristischen Fall noch näher eingehen.

Ähnliche Diskrepanzen zwischen berechnetem und tatsächlichem Körpergewichtsverhalten waren schon den älteren Klinikern bekannt.

Aus neuerer Zeit sei noch eine eindrucksvolle Beobachtung von NEWBURGH u. JOHNSTON erwähnt, in der ein junges Mädchen von 231 (amer.) Pfund bei einer Calorienzufuhr von nur 800 Bruttocalorien in ihrem Gewichte sehr lange konstant blieb. Ein Kranker von EVANS u. STRANG von 334 Pfund Gewicht nahm bei 400 Bruttocalorieneinfuhr in 20 Tagen nur 900 g ab, nachdem er vorher in 70 Tagen bei gleicher Kost 46 Pfund verloren hatte. Das Beispiel zeigt die allgemein beobachtete Tatsache, *daß die hydrophile Tendenz mit der Dauer der Unterernährung wächst.*

Genaue Bilanzversuche von NEWBURGH u. JOHNSTON hinsichtlich Wasser, Gewicht und Calorien erbrachten den Beweis, daß die Verzögerung oder das Ausbleiben der Gewichtsabnahme tatsächlich durch Wasserretention bedingt ist, und bestimmten deren genaue Menge.

Die Wasserretentionen machen sich auch in dem Aussehen der Kranken und in der Beschaffenheit ihrer Haut kenntlich. Die vorher straff gespannte Haut mit dem harten Fettpolster darunter wird weich, schwabbelig und myxödematös.

Die retinierten Mengen nehmen natürlich nicht unbegrenzt zu. Ein großer Teil von ihnen kommt über kurz oder lang wieder zum Vorschein. Es entstehen dann, manchmal gefördert durch geeignete Therapie, starke Diuresen und Gewichtsstürze von mehreren Kilogramm in wenigen Tagen.

Auch in der *Verteilung der Wasserabgaben auf Niere, Haut* und *Lungen bestehen Unterschiede* zwischen Fettsüchtigen und Normalen, indem der Anteil der Niere absinkt. Es ist allgemein bekannt, daß der Fettsüchtige leichter und stärker schwitzt als der Gesunde.

In der Ruhe und bei normaler Zimmertemperatur von etwa 20° C tritt dies noch nicht in die Erscheinung, wohl aber bei erhöhter Außentemperatur und bei Arbeit (Rubner und seine Schüler Schattenfroh u. Brodie; Wolpert, ferner Schwenkenbecher u. a. [Lit. bei Glatzel (Z)]). Einige Zahlen mögen die großen Unterschiede demonstrieren.

Wasserabgabe pro 1 Std bei 30° C	Magere	Fette
Ruhe	65 g	134 bzw. 201 g
Arbeit	110 g	169 bzw. 1[illegible]8 g

Welch außerordentlich hohe Werte die extrarenale Wasserabgabe selbst ohne stärkere körperliche Tätigkeit erreichen kann, zeigt eine Beobachtung von C. von Noorden (Z), in der ein Fettleibiger bei ruhiger Bücherarbeit am Stehpult in der Stunde 550 g durch Schweiß und Perspiratio insensibilis verlor.

Der Wasserhaushalt wird eben besonders bei Oxydationssteigerungen im Körper infolge der ungünstigen Wärmeleitung des Fettpolsters beim Adipösen weit mehr in den Dienst der physikalischen Wärmeregulation gestellt als beim Normalen oder Mageren.

Schließlich sei noch als Kuriosum erwähnt, daß es Forscher gegeben hat, welche die Gewichtszunahme oder die mangelnde Gewichtsabnahme ihrer Kranken mit *Wasserdampfaufnahme aus der Luft erklären wollten*. Sie sind alle die Opfer ihrer Vertrauensseligkeit, richtiger gesagt, ihrer unzureichenden Methodik (mangelnde Überwachung der Kranken) sowie der Unzuverlässigkeit ihrer Kranken geworden. Selbst einem so kritischen und exakten Kliniker wie Lüthje wäre eine solche Publikation beinahe passiert, aber glücklicherweise beichtete der Kranke noch zur rechten Zeit seinen Betrug. Später haben Jacob und Neurath (dort Lit.) Wasser- und Körpergewichtsbilanzen veröffentlicht, aus denen sie ohne die Beschwindelung durch ihre Kranken zu bemerken, Wasserretentionen durch die Luft folgerten. In einer Beobachtung von Neurath sollen es sogar in einer Nacht 788 g (!) gewesen sein.

Wenn auch der Wasserstoffwechsel des Fettleibigen manche Sonderheiten gegenüber der Norm *aufweist, so verstößt er doch nicht gegen die Naturgesetze.*

In naher Beziehung zum Wasserstoffwechsel steht der *Mineral-*, insbesondere der *Kochsalzstoffwechsel*. Der geringe Kochsalzgehalt des Harnes Fettsüchtiger fiel schon Eppinger u. Kisch auf. Isaac konnte sogar bei kochsalzarmer Ernährung NaCl-Retentionen erzielen. Reiss u. a. vermochten die Wasserverluste bei Milchdiät durch Kochsalzzulagen zu unterdrücken und sogar in ihr Gegenteil zu verwandeln. H. Zondek u. a. sprachen geradezu von einer „Salz-Wasserfettsucht". Aber solche Befunde dürfen nicht verallgemeinert werden. Sie gelten anscheinend nur für einen sehr kleinen Bruchteil der Kranken.

Auch Veränderungen des K: Ca-Verhältnisses im Blute Adipöser zugunsten von Ca sind beschrieben worden (Solatarewa, Schaal, Goldmann u. Zwilichowskaja).

ζ) Zusammenfassung hinsichtlich Stoffwechsel und Pathogenese der Fettsucht

Überblickt man die Hunderte von Arbeiten die sich mit der Pathogenese der Fettsucht beschaftigt haben und die in der vorstehenden Darstellung nur z T berucksichtigt werden konnten so ist man immer wieder uberrascht uber die Widerspruche in den Befunden und ihren Deutungen fast auf der ganzen Linie Tatsachlich gibt es in der Pathologie des Stoffwechsels kaum ein Gebiet auf dem so große Diskrepanzen bestehen wie bei dieser Krankheit

Der Grund liegt zu einem Teil in methodischen Unzulanglichkeiten besonders in alteren Arbeiten vor allem aber in den verschiedenen Verhaltensweisen der einzelnen Kranken Die Fettsucht als ganzes ist zwar eine einheitliche scharf umrissene Krankheit aber die Genesen sind außerordentlich mannigfaltig und jeder einzelne Kranke ist ein Sonderfall fur sich und muß fur sich analysiert werden Das aber ist außerordentlich schwierig da es sich bei der Adipositas meist um eine eminent chronische Krankheit handelt bei der kleine kaum oder gar nicht faßbare tagliche Abweichungen von der Norm sich auf die Dauer von Jahren zu gewaltigen Anomalien im Gewicht und Fettansatz summieren

Trotzdem lassen sich gewisse allgemeine Grundzuge erkennen

Ich mochte die bisherigen Ergebnisse der zahllosen z T sehr muhevollen Untersuchungen in folgender Weise zusammenfassen

1 Voraussetzung fur die Entstehung einer Fettleibigkeit ist stets ein Überwiegen der Einnahmen des Korpers uber die Ausgaben Die calorische Bilanz muß unter allen Umstanden positiv sein Bei ubernormaler Nahrungszufuhr liegen die Dinge relativ einfach Bei unternormalen Ausgaben gegenuber einer normalen oder sogar herabgesetzten Einnahme ist es bis zur Unmoglichkeit schwierig in jedem Einzelfalle den oder die Einsparungsfaktoren namhaft zu machen

2 Eine Fettsucht kann sich nur da entwickeln wo das normale zentralnervose sich entweder direkt oder uber die Inkretorgane sich auswirkende Regulationssystem das die Konstanz des Fettbestandes und des Korpergewichtes beim Gesunden gewahrleistet an irgendeiner Stelle versagt

3 Die Fettverbrennungsfahigkeit gegenuber der Norm ist nicht herabgesetzt wohl aber laßt die Untersuchung des intermediaren Stoffwechsels haufig Abweichungen von der Norm erkennen In besonders gelagerten Fallen ist eine verlangsamte Einschmelzung der Fettdepots nachgewiesen

4 Die Lokalisation der Fettsucht ist in erster Linie abhangig von der Dicke der normalen Fettschicht in zweiter Linie vom Nervensystem und in dritter Linie von der Leistungsfahigkeit des Inkretoriums

5 Die meisten Fettsuchtigen haben eine hydrophile Tendenz die oft die Gewichtszunahme großer macht als sie der Fettneubildung entspricht

Ist mit diesen allgemeinen Feststellungen die wohl kaum bestritten werden konnen das Ratsel der Fettsucht gelost? Ich glaube daß das im Prinzipe der Fall ist Im einzelnen ist allerdings noch eine Fulle von Fragen zu klaren vor allem auf dem Gebiete des Intermediarstoffwechsels auf dem uns heute ganz neue sehr erfolgversprechende Methoden zur Verfugung stehen

c) Die Einteilung der Fettsucht

Fur die alteren Kliniker bis gegen Ende des vorigen Jahrhunderts war die Fettsucht ein einheitliches Krankheitsbild und wenn sie Unterteilungen vornahmen so geschah es lediglich nach quantitativen Gesichtspunkten nach der Schwere der Erkrankung beurteilt nach der Starke der Gewichtszunahmen

Eine solche Einteilung so oberflachlich sie auch erscheint hat auch heute noch eine gewisse Berechtigung

Ein Übergewicht von +20 bis +30% gegenüber dem Normalgewicht bezeichnen wir als leichte Fettsucht

+30	+50%	als mittelstarke Fettsucht
+50	+100%	als starke Fettsucht
über	+100%	als enorme Fettsucht

C. VON NOORDEN (Z) teilte 1893 die Fettleibigkeit in eine exogene und eine endogene Form ein, nachdem KISCH (Z) schon kurz vor ihm die Mastfettsucht als eine Sonderform abtrennte.

Unter endogener Fettsucht verstand C. VON NOORDEN (Z) in Übereinstimmung mit COHNHEIM, BOUCHARD (Z), F. A. HOFFMANN, KISCH (Z) u. a. *die Fälle, in denen auf konstitutioneller Basis eine abnorme Einstellung des Energieverbrauchs vorliegt*. Eine solche Gruppe gibt es, aber sie ist außerordentlich klein. Sie beträgt *höchstens 2—3% der Gesamtfälle, wenn man als Maßstab dafür,* wie C. VON NOORDEN es tut, eine Erniedrigung des Grundumsatzes annimmt.

Der Begriff endogen in dieser scharfen Begrenzung erscheint mir zu eng gefaßt. *Es scheint mir richtiger zu sein,* darunter alle solche Fälle zu subsummieren, in denen die Nahrungszufuhr nicht größer, unter Umständen sogar kleiner ist als in der Norm, und Fettvermehrungen nur durch Einsparungen auf der Ausgabenseite der Energiebilanz zustandekommen.

Eine rein endogene Fettsucht gibt es aber nicht, weil stets der exogene Nahrungsfaktor dabei eine Rolle spielt. Es empfiehlt sich daher von einer *vorwiegend endogenen Fettsucht* zu sprechen. In diese Gruppe gehören außer der endogenen konstitutionellen Fettsucht VON NOORDENS (Z) im engeren Sinne die meisten Formen von endokriner und cerebraler Fettsucht.

Die weitaus größte Zahl der Fettleibigen wurde der exogenen Gruppe zuzurechnen sein. Aber auch hier handelt es sich nicht um ein einfaches Rechenexempel, sondern stets um die Mitwirkung endogener Faktoren, d. h. um ein Versagen des normalen Regulationsapparates, der in der Norm die Konstanz des Körpergewichtes und des Fettbestandes gewährleistet.

Es empfiehlt sich daher in diesen Fällen, wie ich es schon 1912 tat (GRAFE), von einer *vorwiegend exogenen* Form zu sprechen. Sie ist dadurch charakterisiert, daß hier die Nahrungszufuhr über dem Normalbedarf liegt.

In dieser Fassung *fallen auch fast alle Bedenken fort*, die von verschiedenster Seite, wie v. BERGMANN (Z), HAGEDORN u. Mitarb., J. M. WILDER, H. BERNHARDT, FELLINGER (Z) u. a. gegen die VON NOORDENsche Einteilung geltend gemacht wurden. *THANNHAUSER [(Z) 1929] will die Einteilung vorwiegend nach* visuellen Eindrücken vornehmen, d. h. nach gewissen Typen: Mastfettsucht, thyreogenem, hypophysärem, genitalem Typ usw. Dagegen spricht aber m. E. entscheidend, daß zwar *gewisse Typen existieren, daß sie aber nur in einem* kleinen Prozentsatz der einschlägigen Fälle wirklich klar zu erkennen sind und sich scharf voneinander unterscheiden. Je hochgradiger die Fettleibigkeit ist, um so mehr vermischen sich *alle* Typen. Auch FEUCHTINGER (Z) hat erhebliche Bedenken gegen das starre Schema THANNHAUSERs erhoben.

FELLINGERs (Z) Einteilung ist vor allem ätiologisch orientiert. Er unterscheidet eine Mastfettsucht und eine „echte Fettsucht", die er wieder *in dysregulatorische* Formen (konstitutionelle Fettsucht, cerebrohypophysäre Fettsucht und andere zentralnervöse Störungen) und primär periphere Formen (endocrine und seltene Formen, wie Adipositas dolorosa, Lipodystrophie usw.) unterteilt. GLATZEL der seinerseits sich mit einer reinen Typendarstellung begnügt, *hat in* FELLINGERs Schema mit Recht die Unklarheit des Begriffs „konstitutionell" bemängelt. FEUCHTINGERs (Z) Einteilung ist auch *vorwiegend ätiologisch orientiert*, wobei er primär und sekundäre diencephalo-hypophysäre Formen unterscheidet.

Von anderen Einteilungsversuchen sei noch das Schema von McLester und ihm sich anschließend von Evans (Z) und Strang erwahnt

A Einfache Fettsucht
1 alimentar (exogene)
2 konstitutionell (endogen)
B Fettsucht in Begleitung anderer Storungen
1 hypophysare
2 genitale
3 epirenale
4 thyreogene

Unter konstitutioneller Form werden in dieser Einteilung im Gegensatz zu dem in Deutschland ublichen Begriffe solche Falle zusammengefaßt die durch Anomalien des Appetits und des Sattigungsgefuhls gekennzeichnet sind Evans betont mit Recht daß eine scharfe Grenze zwischen alimentar und konstitutionell in diesem Sinne sich nicht ziehen laßt Bemerkenswert ist in dieser Einteilung von McLester daß er keine endocrinen Formen gelten laßt sondern nur Fettsucht in Begleitung endokriner Storungen Es entspricht das der allgemeinen Auffassung fast samtlicher amerikanischer Kliniker die sich in den letzten Jahrzehnten mit der Genese der Fettsucht beschaftigt haben [Lit bei Newburgh (Z) sowie Rynearson Gastienau (Z)] Kausalzusammenhange werden geleugnet Lester will mit seiner Einteilung zum Ausdruck bringen daß die innersekretorischen Storungen an sich nicht die Adipositas hervorrufen sondern ihr nur durch die meist vorhandenen Anderungen in den energetischen Verhaltnissen nach der Einnahmen oder Ausgabenseite Vorschub leisten Die bilanzmaßige Betrachtung laßt zwischen den beiden Hauptgruppen A und B keine sicheren Unterschiede erkennen wie Strang u Evans sowie Freyberg u Newburgh zeigten Die Bezeichnung endokrine Fettsucht soll nach dieser Auffassung eine Berechtigung nur hinsichtlich der besonderen Art der Fettverteilung besitzen Ich vermag den amerikanischen Autoren nur insofern zu folgen als auch ich annehme daß Insuffizienzen innersekretorischer Drusen nicht gesetzmaßig zu einer Fettsucht fuhren Sie tun es m E nur dann wenn gleichzeitig der normale zentralnervose Regulationsmechanismus versagt

Nach dem gegenwartigen Stande unserr Kenntnisse scheint mir folgende Einteilung der Fettsucht die zweckmaßigste zu sein

A Lokalisierte Fettansammlungen (Lipomatose)
B Generalisierte Fettsucht (Adipositas)
I vorwiegend exogene Form (Mastfettsucht)
II vorwiegend endogene Formen
1 dyshormonale Formen
a) hypophysare Formen
α) Dystrophia adiposogenitalis (M Babinski Frolich)
β) M Cushing
γ) das Morgagni Syndrom
b) thyreogene Form
c) genitale Form
d) epirenale Form
e) pankreatogene Form
2 cerebrale Formen
a) unkomplizierte Formen
b) Laurence Moon Biedlsche Erkrankung
c) sonstige seltene Formen unklarer Genese (A dolorosa Lipodystrophie lipophile Dystrophie (Bansi) Wipplesche Krankheit

c) Die Fettsucht im Kindesalter

Wenn ich die letztere Form als eine *Sonderform abtrenne so geschieht es* nicht etwa weil die Fettsucht im Kindesalter sich nicht unter die Adipositas der übrigen Formen unterbringen laßt sondern weil hier z T *besondere Verhaltnisse* vorliegen die einer Sonderbesprechung bedurfen

Nicht jede Fettsucht laßt sich in eine der Unterabteilungen der 2 Hauptgruppe einreihen aber unter den rund 2000 Fallen meiner Beobachtung *ist mir bisher 1* einer begegnet in dem nicht auf Grund sorgfaltiger Anamnese und eingehender *Stoffwechseluntersuchungen die Entscheidung ob vorwiegend* exogen oder vorwiegend endogen zu treffen gewesen ware Je hochgradiger die Fettsucht ist um so großer ist die Wahrscheinlichkeit der zweiten Form Theoretisch sind zwar Kombinationen von beiden moglich aber praktisch kommen sie *gewohnlich nur fur die ersten Anfange* in Betracht Nur selten wird die Überernahrung fortgesetzt wenn die Fettsucht bereits einen hohen Grad erreicht hat



Abb

d) Klinische Symptomatologie

*Die Fettsucht ist ein so charakte*ristisches Leiden daß jeder sie erkennen kann Ein Blick auf den angekleideten Menschen oder ein Tritt auf die Waage genugen fast immer Nur die Beurteilung der sogenannten *relativen* Fettsucht kann manchmal Schwierigkeiten machen Fettsucht und Fettleibigkeit — nur die deutsche Sprache hat 2 Ausdrucke — sind wie Morphiumsucht und Morphinismus synonyme Ausdrucke wenn der erste auch mehr den potentiellen Zustand der letztere den tatsachlichen bezeichnet

Fur die Starke der Adipositas ist maßgebend die Große des Gewichtes im Verhaltnis zur Korperlange

In der Literatur sind enorme Übergewichte mitgeteilt Den Weltrekord halt wohl auch heute noch der von KISCH u VON NOORDEN zitierte Fall von WADD mit 490 kg Der heutige dickste Mann der Welt soll nach der Tagespresse der Amerikaner P E HUGHES *mit etwa 450 kg sein* BEARDWOOD beobachtete kurzlich eine Frau mit 3?3 5 kg Eine gute Abbildung von DANIEL LAMBERT aus Stanford mit 331 kg die ich Prof WOLF in Cambridge verdanke bringt die Abb 27

KISCH erwahnt einen Mann von 304 5 kg Das hochste von mir selbst beobachtete Korpergewicht bei einer 1 61 m großen 42jahrigen Frau war 195 kg (vgl Abb 31 a u b S 413) VON NOORDENS schwerster Kranker wog 171 kg bei 1 71 m Große Heute sind nicht nur in Deutschland Gewichte uber 125—150 kg große Seltenheiten geworden weil die Mode so dicke Menschen so perhorresziert daß sie sich außer im Zirkus und auf Jahrmarkten kaum sehen lassen konnen und daher sich beizeiten in Behandlung geben

α) Gesamthabitus und Besonderheiten der einzelnen Formen

Wie schon fruher (S 401) erwahnt hat man immer wieder gewisse Typen der Fettanordnung herauszuarbeiten versucht die fur die einzelnen Formen charakteristisch sein sollen Je starker die Fettsucht ist um so mehr verschwindet allerdings jede Typisierungsmoglichkeit Deshalb verzichtet z B LAUTER uberhaupt auf die Annahme besonderer Typen bei der allgemeinen Fettsucht Es gibt aber oft Besonderheiten des klinischen Bildes an innersekretorischen Organen Knochen und Nervensystem

αα) *Isolierte Fettanhaufungen (Lipomatose)*

Unter Lipomatose versteht man eine isolierte oder mehrfache scharf umschriebene Geschwulstbildung von Fettgewebe Die Haufigkeit ihres Vorkommens laßt sich schwer beurteilen weil diese Tumoren wegen ihrer Harmlosigkeit und Beschwerdefreiheit meist nur zum Arzte fuhren wenn sie besondere Großen erreichen Druckerscheinungen machen oder von der Kleidung nicht bedeckte Korperstellen betreffen Es gibt daher nur altere Angaben uber die Beteiligung der Lipome an den von Pathologen oder Chirurgen gefundenen und untersuchten Geschwulsten aber auch diese schwanken sehr (1 9% bei dem Pathologen BROHL und 10 5% bei dem Chirurgen GURLT)



Abb 28 At pi h F m d L p m t se (Lig B b ht g)

GUNTHER dem wir eine ausgezeichnete Monographie uber diese Geschwulstbildung auf Grund von 653 eigenen und fremden Beobachtungen verdanken glaubt daß Lipome haufig sind Ich kann das ebensowenig wie GLATZEL (Z) bestatigen Sicher gilt es nicht fur etwas großere Tumoren Manner scheinen sehr viel haufiger als Frauen betroffen zu sein nach GUNTHER 5½ mal so oft Das Auftreten erfolgt meist in mittlerem Lebensalter wahrend die ersten Lebensjahre fast ganz frei bleiben

Lipome kommen auch bei Kuhen Eseln und Pferden vor wie ich z T aus eigener Beobachtung weiß

Das einzelne Lipom kann entweder scharf umschrieben und kugelig sein (*L circumscriptum*) oder eine mehr diffuse Schwellung mit Fortsatzen in die Nachbarschaft (*L diffusum* oder *arborescens*) aufweisen Die letztere Form ist nach GUNTHER die haufigste (51% gegenuber 39 der circumscripten und 10° der Mischform) Die Gewachse haben alle *Großen* vom Hirsekorn bis zur Mannskopfgroße Die solitaren Formen haben gewohnlich die starkere Ausdehnung Je mehr Einzeltumoren vorhanden sind (es wurden bis zu 215 gezahlt [DARBEZ]) desto kleiner pflegen sie zu sein Die Anordnung ist meist symmetrisch Am haufigsten

sind Hals Nacken und Arme befallen fast nie die fettarmen Rucken von Fingern Handen und Fußen Bei multiplem Auftreten werden gewohnlich nur bestimmte Korpergebiete vor allem Hals und Schultern betroffen

GÜNTHER hat nach Ausdehnung und Beschwerden *4 Sonderformen* unterschieden L simplex atrophicans gigantica *und dolorosa* Ein schones Beispiel eigener Beobachtung fur die atrophische Form bringt Abb 28 bei einem funfjahrigen Kinde (STRIECK) fur die gigantische Form Abb 29 Letztere ist oft mit partiellem Riesenwuchs kombiniert Das Fortbestehen der Lipome selbst bei starker Abmagerung zeigt am besten den Geschwulstcharakter dieser Anomalie Verkleinerungen sind *ganz vereinzelt beschrieben* so von PRICHARD u BAKER BOWLBY



Abb 29 Gigantische Form der Lipomatose

Lipomatose und Fettsucht haben nichts miteinander zu tun Übergange gibt es nicht obwohl GLATZEL (Z) das behauptet Stets laßt sich eine scharfe Grenze ziehen Beide Leiden kombinieren sich auch nicht haufiger miteinander als es der allgemeinen *Wahrscheinlichkeit entspricht Ich habe meiner* Erinnerung nach nie eine Kombination gesehen

Die *Entwicklung* der Geschwulste geht meist schleichend den Kranken unbewußt vor sich doch *gibt es auch* ein plotzliches Aufschießen besonders nach Unfallen (BUCHTERKIRCH BUMKE) Wachstumsstillstande und Großenschwankungen sind verschiedentlich beobachtet (Lit bei GLATZEL) ganz vereinzelt auch ein totales Verschwinden ohne erkennbaren Grund und ohne gleichzeitige allgemeine Abmagerung

Selten machen die Lipome Schmerzen z T wohl durch Druck auf die Nachbarschaft z T besteht auch Druckempfindlichkeit der Tumoren selbst

Die Lipome betreffen im allgemeinen nur die Haut doch gibt es auch solche im Abdomen TENNER hat in Amerika erst kurzlich wieder einen derartigen Fall beschrieben Überwiegend sind es kleine submukose Darmlipome (DIDIER WEISS u a) aber es kann auch *zu großen retroperitonealen Tumoren kommen*

Eine Sonderform ist die *intestinale Lipodystrophie* von WHIPPLE die vorwiegend bei Mannern zur Ablagerung von Fett und Fettsaurekristallen im Darm und Mesenterialgewebe fuhrt und mit heftigen kolikartigen Schmerzen Fettstuhlen mit grampositiven Bacillen im Stuhl Arthritis und schließlich todlicher Kachexie einher geht (Lit und eigene Beobachtungen bei JONES PAULLEY HENDRIX u Mitarb J DE PEMBERTON u Mitarb sowie A BASSLER) Vier neue Falle teilten kurzlich (1955) PINTE u TENLUK mit Histologisch fanden sich sudannegative Makrophagen in der *Tunica von Dunndarm und Mesenterium in 50%* periphere Lymphadenopathie

Ganz vereinzelt sind auch Lipome an Pericard Dura und Kleinhirnbruckenwinkeln und Zunge beschrieben

Die *Diagnose* des Lipoms ist meist leicht abgesehen von den kaum diagnostizierbaren Abdominaltumoren Die Metastasen maligner Geschwulste und Gummata

sind meist harter und unsymmetrisch Das gleiche gilt fur das Atherom und Fibrome (von Recklinghausensche Krankheit)

Pathologisch anatomisch gehoren die Lipome zu den gutartigen Geschwulsten Sie sitzen durch eine Kapsel abgegrenzt meist subcutan oder intramuskular selbst submuskulos subseros oder retroperitoneal Histologisch enthalten sie junge indifferente Bindegewebszellen (Lipoblasten) die durch Fettanhaufung zu großen Fettzellen werden Das Wachstum geschieht von innen heraus nicht durch Einbeziehung der Umgebung Merkwurdigerweise sollen oft keine Blutgefaße vorhanden sein Die Existenz von Nervenfasern ist umstritten [Lit bei Clatzel(Z)] Borst hat als besondere z T durch sekundare Veranderungen z T durch anderes Gewebe bedingte Mischformen wie L fibrosum teleangiectaticum cavernosum sowie verkalkte und verknocherte Lipome unterschieden Ganz vereinzelt kommen auch sogenannte heteropo d h nicht aus autochthonem Fett gewebe entstandene Lipome in Gelenken Meningen Mamma Abdominalorganen Thymus und Knochenmark vor Fast stets handelt es sich dann um Mischgeschwulste

Eine Erkrankung anderer Organe durch die gewohnliche Lipomatose findet nie statt

Chemisch ist das Lipomfett von dem Fett des normalen Fettgewebes nicht zu unterscheiden Auch soll der Lipasegehalt der gleiche sein (Wells) jedoch soll das Lipomfett durch die Lipase nicht verandert werden Hier sind noch manche Fragen zu klaren

Das gleiche gilt erst recht wie bei allen Tumoren fur die *Pathogenese* Zwar hat es an Hypothesen wie Konstitutionsanomalie entzundlichen und infektiosen Prozessen Stauungszustanden im Unterhautgewebe Verminderung des Gewebsdruckes Nerveneinflussen selbst Alkoholismus dernach Gunther b i Lipomatosen sehr haufig ist nicht gefehlt keine ist irgendwie befriedigend



Abb 30 Mastf tt t t Profilbild 34j h g ... Mastf tts ... (THANNHAUSER)

Sicher scheint mir im Hinblick auf den schon erwahnten Fall von Bechterkirch Bumke und ahnliche Beobachtungen der Einfluß von Traumen mit Schadigungen des Ruckenmarks aber sicher sind das so große Seltenheiten daß sie fur die Genese wenn uberhaupt im allgemeinen kaum in Betracht kommen durften

ββ) *Die generalisierte Fettsucht (Adipositas)*

Wahrend es sich bei den Lipomen um lokalisierte echte Tumoren handelt ist die Fettsucht eine allgemeine Stoffwechselerkrankung die zu einer generalisierten Zunahme des Fettgewebes fuhrt Sie ist da am starksten ausgesprochen wo die Fettschicht schon normalerweise am dicksten ist Auf die großen individuellen Unterschiede die in dieser Richtung schon beim Gesunden bestehen wurde schon S 401 hingewiesen

Nervose und innersekretorische Einflusse vielleicht auch noch unbekannte Gestaltungsfaktoren kommen hinzu

Die pathologische Zunahme des Fettgewebes bei der Adipositas geht anscheinend in der Weise vor sich daß besondere Bindegewebsepithelzellen Fetttropfen aufnehmen und damit zu Fettzellen werden Der Vorgang ist im Prinzip der gleiche wie im embryonalen Leben und bei den Lipomen Daneben nimmt auch der Fettgehalt der schon vorhandenen zu

1 Die vorwiegend exogene Form (Überernährungs oder Mastfettsucht)

Wie schon erwähnt kommt sie dadurch zustande daß die Nahrungsaufnahme größer ist als in der Norm unter sonst gleichen Verhältnissen Dazu gesellt sich als endogener Faktor die Insuffizienz der zentralnervösen Regulation die beim Gesunden bis zu einem gewissen Grade Ausgleiche schafft und das Entstehen einer Fettsucht verhindert

Gibt es einen für diese Form charakteristischen Typus der Fettanhäufung der es gestattet prima vista ganz unabhängig von jeder Anamnese die Diagnose einer Mastfettsucht zu stellen? THANNHAUSER (Z) behauptet es Er sieht das Charakteristische dieser Form darin daß der Stamm und der Bauch und ganz besonders die Magengrube der Rücken und das Genick die bevorzugtesten Stellen des Fettansatzes sind Die Extremitäten bleiben relativ frei Wenn sie befallen sind ist das Fett gleichmäßig auf die ganze Extremität verteilt Es kommt ein Typ zustande den man mit dem Namen Falstaff Typ bezeichnen könnte Dieser dicke Rumpf auf relativ dünnen Beinen findet sich hauptsächlich bei Landwirten Brauern Metzgern und Gastwirten THANNHAUSER (Z) bringt dafür ein paar typische Bilder von denen eines Abb 30 wiedergegeben sei

Es unterliegt keinem Zweifel daß dieser Falstaff Typ bei der Mastfettsucht vorkommt und vor allem bei den genannten Berufen häufig ist Aber Überernährungsfettleibigkeit findet sich auch außerhalb dieser Gewerbe und vor allem auch bei Frauen Hier liegen die Verhältnisse wesentlich anders wie THANNHAUSER (Z) auch selbst angibt Auch die normale Fettverteilung ist hier anders Wir sehen daher bei der Adipositas der Frauen vor allem Gesäß Oberschenkel Brüste und Oberarme betroffen während ein Specknacken sehr selten ist

2 Die vorwiegend endogene Fettsucht

Sie tritt an Häufigkeit gegenüber der Mastfettsucht weit zurück und ist therapeutisch viel schwerer zu beeinflussen Wir sahen das am besten in den Hungerjahren in und nach den 2 verlorenen Weltkriegen Die Mastfettsucht war weitgehend geschwunden selbst im Lebensmittelgewerbe und auf dem Lande Geblieben war die nur relativ kleine Zahl endogen Fettsüchtiger Es ist das verständlich denn wie schon besprochen liegt hier der Schwerpunkt der Bilanzstörung in den Einsparungen auf der Ausgabenseite bei normaler oder sogar herabgesetzter Nahrungszufuhr

Je hochgradiger die Fettsucht um so wahrscheinlicher die endogene Genese wenn es auch oft schwer oder sogar unmöglich ist sie im einzelnen zu rubrizieren

Ein typisches Beispiel dafür bieten die Abb 31 a u 31 b von der stärksten endogenen Form der Fettsucht die mir begegnet ist Die gewaltigen Fettansammlungen bei dieser 42 jährigen Frau die ich lange beobachtete und die bei dem Höchstgewichte von 195 kg sogar noch ein Kind bekam betrafen vor allem die untere Körperhälfte Die Gesäßgegend war monströs Es war einer der Fälle in denen der spöttische Volksmund übertrieben sagt man ist müde wenn man einmal herumläuft

Auch die Oberschenkel sind enorm dick an den Unterschenkeln nimmt die abnorme Fettschicht ab um oberhalb der Knöchel abzuschließen Die leider nicht entblößten Füße waren ebenso fein und schmal wie die Hände Das Bauchfett hing wie eine z T gefaltete dicke Riesenschürze bis fast zum Knie herunter Ähnliches galt auch für die Brust und Mammafett Während die Schultern und Oberarme noch außerordentlich dick sind nehmen die Polster nach der Peripherie immer mehr ab und lassen die feinen zarten kleinen Hände ganz frei Gar nicht

betroffen waren ferner Hals und das feine leider auf dringenden Wunsch der Kranken nicht entblößte Gesicht

Die dyshormonalen Formen In diese Gruppe gehoren solche Falle bei denen Veranderungen an den innersekretorischen Drusen nachgewiesen oder mindestens sehr wahrscheinlich *sind Es soll damit nicht* behauptet werden daß solche Storungen die alleinige Ursache der Fettsucht sind Im Gegenteil Stets liegt gleichzeitig eine relative Überernahrung also ein exogener Faktor vor und ferner





Abb 31 b Ho hgrad g d g F tt ht a S ite i ht b Rü k t (El n B ba l tu g)

ein Versagen der zentralen Fettstoffwechselregulation zum mindesten in dem Sinne daß sie die Inkretanomalie nicht zu kompensieren vermag Da es nicht im Rahmen dieses Buches liegt die folgenden Einzelformen dyshormonaler Fettsucht eingehend *zu schildern sei auf die Lehrbucher und Handbuchartikel der inneren* Sekretion von FALTA (Z) ZONDEK (Z) BAUER (Z) JORES (Z) MARX (Z) WILLIAMS sowie die einschlagigen Kapitel in der Clinical Endocrinology von SOSKIN (Z) u a verwiesen An dieser Stelle sollen nur der Gesamthabitus der Fettsucht und Besonderheiten des sonstigen klinischen Bildes zur Darstellung kommen

Die hypophysare Fettsucht Das ontogenetisch erheblich altere Zwischenhirn in dem sich in der aufsteigenden Tierreihe die zentralen Regulationszentren fur den Stoffwechsel entwickeln und der weit jungere Hypophysenvorderlappen der von der Mundhohle sich einstulpt sind anatomisch und weitgehend wohl auch funktionell so eng miteinander verknupft daß man immer wieder von einer diencephalo

hypophysaren Einheit gesprochen hat Tatsachlich ist es fur viele normale und pathologische Stoffwechselvorgange kaum moglich zu entscheiden was auf das Konto des Zwischenhirns und was auf Konto des Hypophysenvorderlappens zu setzen ist Trotzdem sprechen viele experimentelle und klinische Beobachtungen gerade bei der Fettsucht dafur daß fur die Regulationen das Zwischenhirn die *ubergeordnete Stelle und die Hypophyse* nur das wichtigste Vollzugsorgan ist das seinerseits wieder den meisten Inkretdrusen uber geordnet ist

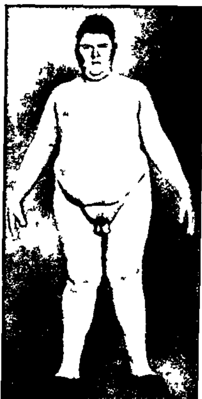


Abb 3 A Jahre 1 0 m 1 4 kg Dystrophi adiposog nitalis connatale Lues n l ju nll l lyse Gr ndumsat 1810 C 1 = — 0 Spec dyn E w fßwi kung n mal Z k belasti g 3malig r Bl t uckeran t eg b Bel stu g k lne Nachschwank i g T nk v rsu h B l zungestört Ein chrä kung de k ntr tlo b eit (N h MARX)

Daneben gibt es aber auch primare Erkrankungen des Hypophysenvorderlappens die hochstens sekundar das Zwischenhirn in Mitleidenschaft ziehen Hinsichtlich der Fettsucht sind es die Dystrophia adiposogenitalis (M BABINSKI FROHLICH) die CUSHINGsche Krankheit und das MORGAGNI syndrom

Die Dystrophia adiposogenitalis Unabhangig voneinander und kurz hintereinander haben M J BABINSKI und FROHLICH diese Krankheit die ihren Namen 1906 durch BARTELSMANN erhielt zuerst beschrieben nachdem schon aus alterer Zeit eine einschlagige Beobachtung von MOHR (1841) uber hochgradige Fettsucht bei cystischem *Hypophysentumor vorlag*

H MARX (Z) fuhrt in seiner ausgezeichneten Darstellung der Inneren Sekretion (1941) die *wichtigsten Stellen aus der* Beschreibung des ersten genau beobachteten Falles von M J BABINSKI (1900) an

1901 veroffentlichte FROHLICH in Wien ohne Kenntnis der franzosischen Arbeit eine ganz ahnliche Krankengeschichte

Die Krankheit betrifft meist Kinder im Pubertatsalter selten die spateren Dezennien

Der allgemeine Habitus wird sehr gut durch die folgende Abbildung von MARX bei einem jungen Manne von 22 Jahren mit den zur Beteiligung notwendigen Angaben illustriert

Die Fettablagerungen betreffen vor allem Bauch Huften Schamgegend Gesaß Oberschenkel und Brust *Oft bildet sich am Bauche eine Fettschurze Die* Korpergestaltung beim Knaben und Manne nimmt feminine Formen an beim Mädchen und der Frau ahneln sie dem Typus der Schwangerschaft oder der Kastrations*fettsucht Hande und Fuße bleiben fast* immer frei Manchmal entwickelt sich bei der Frau ein Puppengesicht worauf vor allem THANNHAUSER (Z) hinweist Das Hauptcharakteristikum der Erkrankung außer der Fettsucht ist die genitale Atrophie Beim Knaben und jungen Manne ist sie gewohnlich schon an der Verkummerung des Penis zu sehen und an der Kleinheit der Hoden zu fuhlen Oft unter bleibt der Descensus testiculorum Bei Madchen und jungen Frauen laßt sich eine Verkleinerung der außeren und inneren Genitalien gleichfalls leicht feststellen Entsprechend sind Libido Potenz und *Fertilitat gestort* Manchmal bestehen auch abgesehen von den seltenen cerebralen Erscheinungen psychische

Veranderungen (Indolenz und Resignation) v FRANKL HOCHWART hat geradezu von einer „hypophysaren Stimmung" gesprochen Selbst schizophrene und epileptische Zustande sind vereinzelt beschrieben worden

Kombinationen mit anderen hypophysaren Storungen wie hypophysarem Hochwuchs oder Zwergwuchs und selbst ausgesprochene Akromegalie kommen vereinzelt vor

Der Grundumsatz ist meist normal z T aber bis zu —30% gesenkt die spezifisch dynamische Wirkung ist oft vermindert und kann ganz fehlen

Die Kohlenhydrattoleranz ist oft erhoht der Blutzucker erniedrigt Extrem selten ist Kombination mit Diabetes

MARX (Z) unterscheidet eine gutartige und eine bosartige Form der Dystrophie ohne dafur scharfere Kriterien anzugeben Die viel seltenere echte bosartige Form soll sich vor allem gegen Ende der Pubertat und bei Erwachsenen entwickeln Meist sind auch cerebrale Veranderungen dabei Im Gegensatz dazu entwickelt sich die benigne Form in der Regel in der Pubertat besonders bei Knaben und laßt meist cerebrale Zuge vermissen Ganz abortive Formen kommen manchmal nach Infektionen vor allem nach Cholera Grippe Schwangerschaft usw vor doch ist es oft schwer ihren hypophysaren Charakter zu erweisen

Nach HANHART soll die Krankheit einen recessiven Erbgang haben

Die *pathologisch anatomischen* Befunde sind außerordentlich mannigfaltig Nur in wenigen Fallen (Lit bei BERBLINGER) sind isolierte anatomische Veranderungen im Hypophysenvorderlappen festgestellt meistens im Sinne von Adenomen Daneben gibt es auch Befunde uber Zerstorungen des Hinterlappens und isolierte Veranderungen im Zwischenhirn Meist aber handelt es sich dann um mehr diffuse Erkrankungen wie Encephalitis Basalmeningitis Hydrocephalus muskulare Storungen oder Tumoren ohne daß es gelingt anatomische Parallelen zu bestimmten klinischen Bildern nachzuweisen

Morbus Cushing 1909 beschrieb H CUSHING in Boston ein lokalisiert hypophysares Krankheitsbild unter dem Namen basophiler Hyperpituerism das durch die Hauptsymptome Fettsucht Striae Hypertonie Genitalstorungen und Osteoporose gekennzeichnet ist

Schon vorher waren von verschiedenen Autoren [Lit bei MARX (Z)] unter den verschiedensten Namen Einzelfalle beschrieben die in dieses Gebiet gehoren Heute wird der Morbus Cushing unter den Nebennierenerkrankungen als Hypercorticoidismus abgehandelt So tut es auch JORES (Z) in seiner neuesten ausgezeichneten Handbuchdarstellung (1955)

Auch hier muß ich mich beschranken auf die Besprechung der Stoffwechselverhaltnisse

Die relativ seltene Erkrankung von der MALUCCUZZI VALORI bis 1935 167 PLOTZ u Mitarb (1952) 222 z T auch anatomisch untersuchte Falle zusammenstellten betrifft mit etwa 70% das weibliche Geschlecht und tritt in der Regel zwischen dem 20 und 40 Lebensjahr auf Falle vor dem 10 und nach dem 50 Lebensjahr sind großte Raritaten

Das Aussehen der Kranken wird beherrscht von einer meist nur maßigen manchmal im Gewicht kaum sich markierenden Fettsucht eigener Pragung die nie fehlt Das starkste Übergewicht mit 151 kg verzeichnete PARHON [zit bei MARX (Z)] Hier handelte es sich offenbar um die nicht ganz seltene Kombination mit Mastfettsucht

Charakteristisch ist das *Vollmondgesicht* infolge Fettansatz an Kopf Wangen und Kinn und der Buffeltyp infolge großer Fettpolster an Hals und Schultern Groß sind auch die Fettmengen am Rumpf in den Achselhohlen an den Mammae und am Bauche Die fast nie fehlende Auftreibung des Leibes ist z T auch durch

Meteorismus bedingt. Zu dieser Leibesfülle bilden die ganz normalen oder sogar oft sehr mageren Gliedmaßen, vor allem die Beine, einen starken Kontrast. Das Gesamtbild hat zweifellos, worauf auch *THANNHAUSER (Z)* aufmerksam gemacht hat, eine große Ähnlichkeit mit dem der Mastfettsucht. Bei der kindlichen Form besteht manches Mal eher der Typus der Dystrophia adiposo genitalis (GOTTLIEB). Die Entwicklung der Fettsucht kann manchmal außerordentlich rasch vor sich gehen mit einer Gewichtszunahme von 12—15 kg in 14 Tagen (vgl. z. B. HUBER u. HILBERT). Es ist selbstverständlich, daß eine solche zum größten Teil durch Wasserretention bedingt ist. FEUCHTINGER hat auf Grund von Beobachtungen der *Nonnenbruch Klinik* einen besonderen Prager Typus als oligosymptomatische und larvierte Form des M. Cushing aufgestellt, charakterisiert vor allem durch pathologische Schlafsucht. Sie dürfte wohl weitgehend identisch mit der polyglobulisch narkoleptischen Form von GÜNTHER sein.

Die meisten rotviolett gefärbten *Striae* befinden sich meist an den unteren und seitlichen Bauchpartien, aber auch Hüften, Oberschenkel, Gesäß und Brüste können betroffen sein. Sehr selten kommen sie an Schulter, Achselhöhlen und Armen vor. Sie entstehen ebenso wie bei der schwangeren Frau dadurch, daß es infolge starker Hautspannung im Unterhautzellgewebe zu Diastasen kommt mit Erweiterung der tiefen Hautcapillaren und der subpapillaren Venengeflechte. *Vereinzelt treten dadurch auch feine Blutungen auf. Übrigens sind diese Striae* nicht unbedingt charakteristisch für diese Form der Fettsucht. Ich sah sie vereinzelt auch bei jeder anderen Form von Fettsucht, auch bei Männern. Richtig ist nur, daß sie bei der CUSHINGschen Krankheit besonders häufig sind. Ob sie hypophysär bedingt sind, scheint mir auch darum zweifelhaft, weil HORNECK sie auch durch Carotin erzeugen konnte. An dem Zustandekommen des manchmal sehr roten Farbentons konnte auch die in etwa 30% der Fälle bestehende *Polyglobulie beteiligt sein.*

Charakteristisch sind die Veränderungen in der *Genitalsphäre*, besonders hinsichtlich der sekundären Geschlechtscharaktere. Frauen neigen zu Virilismus und Hirsutismus, Männer zu femininem Habitus, selbst Milchsekretion und Stimmenerhöhung sind beobachtet worden.

Im *Fettstoffwechsel* ist bemerkenswert die anscheinend nie fehlende Hypercholesterinämie mit Werten von 180—300 mg %, maximal sogar 741 mg % (GAMMA). Auch *Phosphatide, Fettsäuren und Neutralfette erfahren Erhöhungen.* Fettbelastungen steigern sie im Gegensatz zur Norm in der Regel nicht weiter. Die Genese und Bedeutung dieser Zunahme ist noch unklar. WESTPHAL ist geneigt, sie auf sekundäre Nebenniereneinflüsse zu beziehen, was sehr wohl möglich, aber *noch nicht bewiesen ist.* Während CUSHING *(Z)* selbst die Entstehung der Fettsucht auf Hypophysenvorderlappenveränderungen (Vermehrung der basophilen Zellen) zurückführte, wird sie heute meist unter den Nebennierenrindenkrankheiten (als *Hypercorticoidismus) abgehandelt (vgl. z. B. die neueste Darstellung von* JORES *(Z)*), da Hypophysenveränderungen nur in höchstens 60% gefunden werden. Immerhin ist die Beobachtung von BÜCHNER und MÜLLER von Interesse, in der bei Magersucht gerade die basophilen Zellen in besonders hohem Grade geschwunden sind.

Die Angaben über den *Grundumsatz* gehen sehr auseinander. Meist ist er wie in unseren eigenen Beobachtungen normal oder etwas gesenkt, doch sind ganz *vereinzelt auch Erhöhungen trotz beträchtlicher Fettsucht* beschrieben, dann aber lagen gewöhnlich Komplikationen mit hohem Blutdruck, Herzinsuffizienzen oder Nierenleiden vor, also Faktoren, die ihrerseits den Grundumsatz in die Höhe treiben. Der unkomplizierte *M. Cushing* führt an sich anscheinend zu keiner Steigerung.

Der *Blutzucker* ist meist erhöht, doch soll auf den Kohlenhydratstoffwechsel bei dieser Krankheit erst bei der Besprechung des Diabetes, mit dem sie sich häufig kombiniert, eingegangen werden. Charakteristisch ist die enorme Überproduktion von Nebennierenrindensteroiden vom Typ der 11-Oxysteroide, die auch vermindert im Harne ausgeschieden werden [Lit. bei A. JORES (Z) 1955]. Charakteristisch ist auch die fast stets negative N-Bilanz (ALBRIGHT).

Die *Prognose* dieser Form von Fettsucht ist ausgesprochen schlecht; 70% der Kranken sterben in den ersten 5 Jahren, je stärker die Symptome der Gesamtkrankheit ausgeprägt sind, um so früher. Selten kommt es zu Remissionen. Röntgenbestrahlung wirkt manchmal besonders auf den Gesamtaspekt erstaunlich, aber fast immer nur vorübergehend und nicht sicher überhaupt lebensverlängernd. Wirkliche Heilungen sind nur ganz ausnahmsweise beschrieben, so von REGNIER, HANSEN und PLOTZ (dort Lit.).

Haupttodesursachen sind Apoplexien, Herzinsuffizienzen und Urämie, daneben natürlich auch Sekundärinfektionen, zu denen diese Kranken sehr neigen.

Pathologisch-anatomisch ist charakteristisch die Zunahme der basophilen Zellen im Hypophysenvorderlappen. Unter den 87 Fällen in der Zusammenstellung von MALAGUZZI-VALERI wurde 49mal ein basophiles Adenom und 21mal ein Hypophysenadenom oder Hypophysentumor gefunden. Auch bösartige und Mischtumoren können vorkommen. An der Nebennierenrinde finden sich in 58 von 79 Fällen Hypertrophien, z. T. mit kleinen Adenomen (PLOTZ u. Mitarb.).

Hinsichtlich weiterer anatomischer Befunde bei solchen Kranken und ihre Diskussion sei auf H. MARX (7) und A. JORES (Z) verwiesen.

In das Gebiet des M. CUSHING gehören mit größter Wahrscheinlichkeit auch 2 weitere Krankheitsbilder, die mit anderen Namen belegt sind: die *osteoporotische Fettsucht* von ASKANAZY und die *cerebrale Polyglobulie* von GÜNTHER.

ASKANAZY beschrieb Ende des vorigen Jahrhunderts unter der Bezeichnung *Osteoporotische Fettsucht* einen eigenartigen Fall von Fettsucht, der mit besonders schwerer Osteoporose, die zu Spontanfrakturen und dadurch bedingten Fettembolien geführt hatte, vergesellschaftet war. Über 3 weitere ließ er 1933 durch RUTISHAUSER berichten. Diese Arbeit führt bereits den Untertitel „Pituitary Basophilism". Tatsächlich fanden sich im Hypophysenvorderlappen entweder basophile Adenome oder basophile Hypertrophien oder eine diffuse Vermehrung der basophilen Zellen, neben Hypertrophie der Nebennieren, Atrophie von Ovarien und Schilddrüsen und Lipomatose der Epithelkörperchen, also die typischen Befunde wie beim M. CUSHING. Auch die nicht sehr ausführlichen Krankengeschichten sprechen ganz in diesem Sinne. Ungewöhnlich war nur die Stärke der Osteoporose und ihrer Folgeerscheinungen, doch berechtigt das m. E. nicht zur Abtrennung einer Sonderform.

Ähnlich liegen die Dinge bei der „cerebralen Polyglobulie" von GÜNTHER und ähnlichen Fällen von NATHAN, HOFF, SALUS, MUNZER, SPITZ u. a. [Lit. bei MARX (Z), FELLINGER (Z) und JORES (Z)]. Der Name ist sehr wenig glücklich gewählt und irreführend, denn führend sind nicht die Polyglobulie, sondern die Fettsucht und die endocrinen Veränderungen wie Basophilie des Hypophysenvorderlappens, Nebennierenrindenhypertrophie sowie Lipomatose der Epithelkörperchen. Das klinische Bild der Fettanhäufungen entspricht auch am ehesten dem des M. CUSHING. Die Polyglobulie kann allerdings besonders hohe Werte aufweisen, bei GÜNTHERS Kranken 8,54 Millionen und 190% Hb. Ungewöhnlich und atypisch sind nur die mit Respirationsstörungen verbundenen paroxymalen narkoleptischen Schlafzustände, die nicht als echte Narkolepsie mit Tonusverlust aufgefaßt werden. GÜNTHER weist an der Hand von Angaben besonders aus der französischen Literatur darauf hin, daß starke Adipositas sich öfters mit Narko-

primar essentielle *thyreogene Fettsucht* gibt Von der neueren amerikanischen Klinik [Lit bei NEWBURGH (Z) sowie RYNEARSON GASTINEAU (Z)] wird sie fast allgemein abgelehnt

Die genitale Fettsucht [Klimakterische Kastrations Madchen fettsucht] Es kann wohl keinem Zweifel unterliegen daß unter den vorwiegend *endogenen Fettsuchtsformen die genitale d h die durch Fortfall oder Insuffizienz* der Keimdrusen bedingte oder jedenfalls mit ihr verbundenen Form die weitaus haufigste ist Sicher gilt das fur die Frau Wir sehen hier wohl mit Recht *in dem Verlust der* inneren Sekretion der Keimdrusen einen maßgebenden Faktor mussen uns aber daruber klar sein daß jeder Defekt im Endocrinium niemals isoliert bleibt sondern stets Reaktionen in anderen Inkretdrusen hervorruft die ihrerseits wieder Einfluß auszuuben und das Krankheitsbild gestalten konnen (vgl daruber auch MEANS) *Besonders gilt das fur den* Hypophysenvorderlappen Sie konnen weitgehende *Kompensationen schaffen oder auch ihrerseits* insuffizient werden Solange wir noch nicht uber genugend exakte Methoden verfugen um die Inkrete im Blute quantitativ zu bestimmen vermogen wir noch nicht polyglandulare Abweichungen von der Norm festzustellen Nur beim Thyroxin und Insulin ist das heute in gewissem *Umfang* moglich aber bisher ist davon m W fur die Analyse der Fettsucht noch kein genugender Gebrauch gemacht worden Fast jede Frau die ins Klimakterium kommt zeigt in diesen Jahren eine gewisse Tendenz zum Fettansatz Ausfall der Keimdrusen fuhrt aber keineswegs immer zu einer Fettsucht Auf die *gegensatzlichen Ergebnisse der experimentellen Forschungen wurde schon* fruher hingewiesen

Sehr interessant sind in diesem Zusammenhange die umfassenden Untersuchungen von G A WAGNER an 500 meist strahlenkastrierten Frauen Von diesen hatten nur 200 ein Jahr nach dem Eingriff mehr als 5 kg zugenommen nur in 5% der Falle kam es zu Gewichtszunahmen von 20—40 kg 150 anderten ihr Gewicht uberhaupt nicht 50 nahmen sogar ab Ein sicherer Parallelismus zwischen Gewichtszunahme und Schwere der klimakterischen Ausfallerscheinungen konnte nicht festgestellt werden

Im ganzen neigen jungere Frauen nach Kastration mehr zum Fettansatz als altere

Auch die *Graviditat* mit ihrem Sistieren der Keimdrusentatigkeit fuhrt keinesfalls regelmaßig zu einem Gewichtsgewinne der weit uber das Gewicht des Fetus hinausgeht

Auch bei *mannlichen Kastraten* und bei *Eunuchen* kommt es immer nur in einem kleinen Teil der Falle zur Entwicklung einer Fettleibigkeit

Die *Insuffizienz oder der Fortfall der Keimdrusen schafft also nur eine Disposition* zum Entstehen einer Fettsucht und es hangt von anderen Faktoren ab ob die Disposition zur Krankheit wird Maßgebend sind dafur wohl Überernahrung Verhalten der zentralnervosen Regulationsapparate und Funktion der anderen Inkretdrusen

Vorlaufig sind wir noch nicht in der Lage das naher zu analysieren

Der *Gesamthabitus* der primar genitalen Fettsucht ist dadurch charakterisiert daß der Mann feminine die Frau maskuline Zuge bekommt

In beiden Fallen finden sich die Hauptmassen des Fettes am Bauche und am Beckengurtel ferner an den Oberschenkeln an denen sich oft an der Innenseite Fettwulste entwickeln Die mannliche Brust nimmt weibliche Formen an die weibliche wird gar nicht oder nur wenig dicker Manchmal meist nur in sehr hochgradigen Fallen sind auch der Schultergurtel und die Oberarme beteiligt Nacken Gesicht Hande und Fuße bleiben in unkomplizierten Fallen fast immer frei

2 Abbildungen aus THANNHAUSERS (Z) Lehrbuch (Abb. 34 u. 35) illustrieren die charakteristischen Verhältnisse sehr gut.

Bemerkenswert ist, worauf FELLINGER (Z) hinweist, daß bei einer im präklimakterischen Stadium entstandenen Fettsucht die Menstruation wieder einsetzen kann, wenn die Adipositas erfolgreich behandelt wird. Merkwürdig ist ferner, daß sexuelle Frühreife bei jungen Mädchen sehr oft zu starkem Fettansatz führt, obwohl in solchen Fällen die Keimdrüsentätigkeit gewiß nicht herabgesetzt ist.

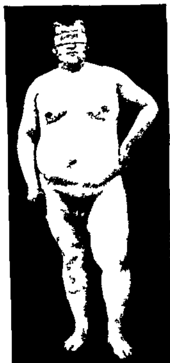


Abb. 34. Genitale Fettsucht beim Mann. (Nach THANNHAUSER.)



Abb. 35. Genitale Fettsucht bei der Frau. (Nach THANNHAUSER.)

Alle derartigen Fälle zeigen, wie außerordentlich kompliziert die Beziehungen zwischen Fettsucht und Keimdrüsenfunktion sind.

Ins Gebiet der genitalen Fettsucht gehört wahrscheinlich auch die sogenannte „Maidenfettsucht“ von Angehörigen des früheren weiblichen Arbeitsdienstes. Es ist eine bekannte Tatsache, die mir immer wieder von Leiterinnen großer weiblicher Arbeitsdienstlager bestätigt wurde, daß rund 50% der Insassen ihre Periode verlor. Die Gründe dafür sind nicht ganz durchsichtig. Wahrscheinlich handelt es sich um das Zusammentreffen von starker, meist ungewohnter körperlicher Arbeit mit sehr kohlenhydratreicher Kost und einer weitgehenden körperlichen und seelischen Umstellung. Von diesen etwa 50% amenorrhoischen Mädchen und Frauen wurde ein gewisser Prozentsatz, etwa 10—20%, fettleibig. Sie gingen auf wie die Dampfnudeln. Nur selten gingen die Übergewichte über 20—30% hinaus, und fast immer verschwand die Fettsucht ganz oder zum größten Teil, wenn die Periode nach

atrophische Veranderungen selbst Tumoren an Schilddruse Hypophyse und Keimdrusen Die wenigen vorliegenden Sektionen die z T uberhaupt keine Veranderungen feststellten verbieten vorlaufig eine Beurteilung der Befunde Das Fettgewebe selbst zeigt normale histologische Verhaltnisse nur die Fettgewebsnerven konnen neuritische und perivasculare Infiltrationen aufweisen [DERCUM BURR u BALLET FALTA (Z) u a] Sogar Degenerationen der GOLLschen Strange und Hirnveranderungen sind vereinzelt gefunden worden

Die pathogenetische Beurteilung des Krankheitsbildes ist vorlaufig sehr schwer da so gut wie alle pathologischen Befunde inkonstant sind In leichten Fallen sieht das Krankheitsbild wie eine druckschmerzhafte gewohnliche Fettsucht aus In anderen Fallen konnte man an eine atypische Neurofibromatose (v RECKLINGHAUSEN) denken THANNHAUSER (Z) erkennt ein selbstandiges Krankheitsbild auf Grund der leichten Falle uberhaupt nicht an Im Hinblick auf die schweren Falle scheint mir das aber zu weit gegangen zu sein

Ebensowenig kann ich FALTA (Z) zustimmen wenn er von einer Trophoneurose spricht und eine Insuffizienz der Schilddruse genetisch in den Vordergrund stellt

Bei der Seltenheit der Erkrankung und der Sparlichkeit der Sektionsbefunde sind wir vorlaufig noch nicht in der Lage die Pathogenese zu klaren Es scheint mir daher vor allem auch im Hinblick auf die Symptomatologie vorlaufig am richtigsten der Adipositas dolorosa ihre Sonderstellung zu belassen

Lipophile Dystrophia [Mangelfettsucht] von BANSI Schon nach der hochgradigen *Unterernahrung des ersten Weltkrieges war es auffallend daß manche Menschen bei* nur maßiger Besserung der Ernahrungsverhaltnisse relativ rasch an Gewicht zunahmen und daß sich eine Fettsucht entwickelte und zwar auch bei solchen Menschen die fruher nicht fettsuchtig gewesen waren und immer noch unterernahrt waren Wir sahen nach der Wahrungsreform (1948) und nach der Steigerung der Calorienzufuhr auf 1800—1900 Cal fur den Normalverbraucher vereinzelt wieder das gleiche

Solche und ahnliche sehr viel eindrucksvollere Beobachtungen die er in dem mit Nahrung besonders schlecht versorgten Hamburg und bei Rußlandheimkehrern mit Ödemkrankheit sammeln konnte veranlaßte 1947 BANSI das Krankheitsbild der Mangelfettsucht (lipophile Form der Dystrophie) aufzustellen und stoffwechselmaßig genau zu untersuchen Es betrifft *sowohl Frauen wie Männer*

Die Frauen klagen daruber daß sie von nichts dick werden daß sie auch morgens geschwollen und aufgedunsen sind besonders an Knocheln Handen und im Gesicht daß sie sehr matt sind und an Pollakisurie besonders nachts leiden Bei der Untersuchung fallt außer der Fettsucht wechselnder Starke eine Vasoparalyse der peripheren Gewebspartien mit Hautrotungen Juckreiz und manchmal Frostbeulen auf Das Gesicht *soll manchmal wie bei der Dystrophia adiposogenitalis einen puppenhaften Ausdruck haben* Besonders stark ist die Fettbildung an Bauch und Brusten Fast immer liegt eine ovarielle Dysfunktion vor meist eine vollige Amenorrhoe Auf psychischem Gebiete finden sich meist Depressionen abnorme Reizbarkeit Nachlassen von Gedachtnis und Konzentration Oft bestehen Kopfschmerzen und *Heißhunger Nach* BANSI *soll das Krankheitsbild die* großte Ahnlichkeit mit der schon besprochenen Maidenfettsucht des weiblichen Arbeitsdienstes haben womit er sie so ar gleichsetzen mochte Genetisch mag das wie spater noch zu erortern ist der Fall sein Klinisch gemeinsam ist aber außer d ht nur die e Bei den Maiden handelt *es sich* zwar auch um ohlenhy ost aber weder vorher noch im Lager selbst u ernahrun Bedeutung kommt hier auch der ganz anderen insbeso ist ungewohnten starken korperlichen Arbeit z

Unter den Männern sind vor allem jüngere Leute nach echtem Hungerödem oder anderen schweren Kachexien betroffen. BANSI sah bei wesentlich verbesserter Kost Gewichtszunahmen von 30—40 kg. Die Fettablagerungen betreffen hauptsächlich den Bauch, auch hier finden sich häufig Ödeme an Bauch, Oberschenkeln und Knöcheln sowie im Gesichte, so daß ein großer Teil der Gewichtszunahme offenbar durch Wasser bedingt ist. Auch beim Manne soll der Gesamthabitus an das Bild der Dystrophia adiposogenitalis erinnern. Meist handelt es sich um Pykniker. Oft besteht eine starke Pigmentierung der Haut, besonders Braunfärbung auch ohne stärkere Sonneneinwirkung. Fast stets sind die Hoden klein und Libido und Potenz stark herabgesetzt oder aufgehoben.

Sehr eigenartig und ganz ungewöhnlich sind die Ergebnisse der *Stoffwechseluntersuchungen* von BANSI u. Mitarb. Während der Grundumsatz normal oder nur ganz gering herabgesetzt ist, ist die spezifisch dynamische Eiweißwirkung nach 250 g Fleisch um 50—75% gegenüber der Norm herabgesetzt (W. TOSMANN [unter OBERDISSE] 1949). Der Eiweißhaushalt weist abnorme Verhältnisse auf. Wie bei Besprechung der Unterernährung näher auseinandergesetzt wurde, ist der Eiweißstoffwechsel des hochgradig Unterernährten bei der Auffütterung in der Regel dadurch charakterisiert, daß sich bei normaler oder leicht erhöhter Nahrungszufuhr schon mit sehr kleinen Eiweißmengen ein N-Gleichgewicht bzw. ein N-Ansatz erzielen läßt und daß dieses Verhalten solange andauert, bis die vorherigen Eiweißverluste des Körpers zum größten Teil wieder ersetzt sind. Im Gegensatz dazu ist der N-Umsatz bei BANSIs Mangelfettsucht außerordentlich gesteigert. In dem krassesten Falle betrug bei einem jungen Manne von 22 Jahren mit einem Körpergewicht von 73,7 kg bei einer Zufuhr von 2670 Cal und 16 g N der N-Verlust —11,8 g pro die. Eine Störung der Desaminierung der Aminosäuren konnte durch den Nachweis einer normalen Aminosäurenfraktion im Harne ausgeschlossen werden. Auch ließ sich jedenfalls für das Glykokoll durch Fütterung von Benzoesäure der Nachweis einer normalen Hippursäurebildung führen (FRANKE u. AHLHEIM), so daß es sehr unwahrscheinlich ist, daß die Aminosäuresynthese gestört ist. Die Aufbauschädigung muß anscheinend bei der Synthese des Eiweißes aus Aminosäuren liegen.

Auch ich finde für diese bisher unbekannte Entgleisung des Eiweißstoffwechsels keine andere Erklärung als die von BANSI angegebene, daß bei dem enormen Fettansatzbedürfnis des hochgradig unterernährten Organismus die desaminierten Aminosäuren, d. h. die entsprechenden Ketosäuren zur Fettsäuresynthese verwandelt werden. Diese paradoxe Fettsucht, wie STIEWE sie genannt hat, findet sich aber, und das scheint mir das Allermerkwürdigste zu sein, nicht nur zu Beginn der Auffütterung, sondern noch nach Wochen und Monaten später, wenn der Organismus bereits wieder einen gewissen Fettbestand erreicht hat. Nach neuesten Angaben und Katamnesen von BANSI verschwinden die Folgen dieser Mangelfettsucht erst nach mehreren Monaten, evtl. 1—1½ Jahren.

Für die Erhöhung auch des endogenen Eiweißumsatzes sprechen die erhöhten Werte der Abnutzungsquote (BANSI und FUHRMANN).

Ich habe die ein merkwürdigen, allem bisher bei Auffütterung von Unterernährten Bekannten widersprechenden Verhalten des Stoffwechsel zuerst skeptisch gegenübergestanden, doch scheinen mir die Tatsachen gesichert, zumal Nachprüfungen von anderer Seite (z. B. BERNING, Hamburg) sie bestätigen. BERNING hat im gleichen Jahre (1949) über den gleichen Gegenstand eine sehr wertvolle Monographie herausgegeben.

Gewiß verhalten sich nicht alle lipophilen Dystrophiker so. Leider fehlen darüber Angaben. Voraussetzung ist sicher eine besonders hochgradige vorherige Abmagerung, denn nur bei Rußlandheimkehrern wurden die besonders stark negativen N-Bilanzen gefunden.

Wie kommt diese abnorme Fettbildung aus Eiweiß zustande? Beruht sie auf primaren Fettgewebsanomalien einer sonst unbekannten Form von *genitaler oder* hypophysarer Insuffizienz oder einem eigenartigen Versagen der zentralnervosen Regulation des Fetthaushaltes im Zwischenhirn?

Genaue Untersuchungen des Inkretsystems insbesondere feinere Funktionsprufungen *des Hypophysenvorderlappens fehlen* bisher noch Sicher ist nur die Insuffizienz der Keimdrusen aber diese durfte wohl sekundarer Natur sein denn der Aspekt der Fettsucht dieser Art entspricht anscheinend mehr dem der Dystrophia adiposogenitalis als dem der primar genitalen Adipositas

Wahrscheinlich gehort wohl die lipophile Dystrophie in das Gebiet der hypophysaren Fettsucht Jedenfalls handelt es sich aber in dem Verhalten des Eiweiß stoffwechsels um eine wohl charakterisierte Sonderform die sich soweit wir heute orientiert sind von allen anderen Formen der Fettsucht scharf unterscheidet auch wenn es sich wie wohl anzunehmen ist nur um eine kurzer oder langer dauernde Entwicklungsphase der Krankheit handelt

Lipodystrophia progressiva (SIMONS) 1911 beschrieb SIMONS ein Krankheitsbild *das durch fortschreitenden Fettschwund im Gesicht und am Oberkorper gekennzeichnet ist Fakultativ kommt es dabei oft zu einer Fettsucht der unteren Korper* halfte

Da das fuhrende Symptom aber die Abmagerung ist so wird diese Krankheit des Fettstoffwechsels zweckmaßig erst spater im Rahmen der Magersucht besprochen

Einige Besonderheiten der Fettsucht im fruhen Kindesalter Es liegt nicht im Rahmen dieser ganz vorwiegend die einschlagigen Krankheiten beim Erwachsenen behandelnden Darstellung naher auf die Fettsucht im Kindesalter einzugehen Das Wissenswerte daruber bei den auch bei Kindern vorkommenden Formen der Erwachsenen wurde bereits in den entsprechenden Abschnitten erwahnt Über das fruhe Kindesalter besitze ich auch keine eigenen Erfahrungen

In diesem Kapitel sollen nur eine Reihe von ungewohnlichen Fettsuchtsbildern kurz besprochen werden die beim Erwachsenen nicht vorkommen deren Kenntnis aber zur Abrundung des Gesamtbildes der Krankheiten des Fettstoffwechsels *wunschenswert erscheint Im ubrigen sei auf die eingehenden* z T monographischen Darstellungen der kindlichen Fettsucht von SCHLOSSMANN PRIESEL FREY u a verwiesen

Sauglinge konnen schon bei der Geburt fettsuchtig sein entweder mit Vermehrung des normalen Fettgewebes *bei normaler Große manchmal aber auch* als Teilerscheinung eines allgemeinen Riesenwuchses CHRISTIANSEN hat 1929 unter der Bezeichnung *Makrosomia adiposogenitalis* solche Riesenkinder beschrieben Die Krankheit tritt familiar auf im CHRISTIANSENschen Falle bei 7 Kindern von 2 Schwestern Samtliche kamen schon abnorm fett auf die Welt und zeigten schon gleich nach der Geburt einen ungeheuren Appetit dessen Befriedigung zu einer enormen Fettsucht fuhrte Alle mit einer Ausnahme starben schon im 1 Lebensjahre

Weitere Falle dieser Art habe ich in der Literatur nicht finden konnen

Congenitale Riesenkinder sind nicht notwendig fettsuchtig wie ORELS Untersuchungen gezeigt haben immerhin zeigt die kindliche Fettsucht sehr oft den Typus des *Adiposo gigantismus* (CZERNY KELLER und OPITZ) worunter das Zusammentreffen von Fettsucht ubernormaler Korperlange und massiven Knochensystem verstanden wird Der Adiposo gigantismus geht oft mit Blutdrucksteigerungen und Grundumsatzveranderungen einher (OPITZ)

Wie PRIESEL FREY vor allem betonen stellt sich die kindliche Fettsucht in der Regel in den 3 Perioden der Fulle d h im 1—4 im 8—10 Lebensjahr und *in*

der Postpubertätsperiode ein Es sind das die relativen Ruhezeiten die zwischen den Hauptstreckperioden liegen gewissermaßen die Zeiten vermehrten Breitenwachstums Die kindliche Fettsucht hat fast immer einen femininen Typ der dem der Dystrophia adiposogenitalis außerordentlich ähnlich sieht wobei zu bemerken ist daß nach NOBEL u Mitarb PRIESEL u a eine echte FRÖHLICHsche Krankheit bei Kindern recht selten sein soll

Die kindliche Fettsucht ist oft nur temporär und geht in der nächsten Streckperiode zurück wofür PRIESEL FREY eindrucksvolle Bilder geben Das zu wissen ist therapeutisch sehr wichtig denn es muß die weitere Entwicklung abgewartet werden ehe man mit den in diesen Jahren immer etwas riskanten Diätrestriktionen einsetzt Schilddrüsenpräparate sind falls es sich nicht um sichere hormonale Formen handelt streng kontraindiziert

Die kindliche Fettsucht ist meist erblich konstitutionell bedingt (J BAUER NOBEL u Mitarb) Doch kommt es manchmal auch durch gewohnheitsmäßiges oft durch falsche Erziehung und schlechtes Beispiel bedingtes Vielessen (Polyphagia ethysmatica von F HAMBURGER) zu einer echten Mastfettsucht

Eine Fettleibigkeit kann sich auch bei jugendlichen Diabetikern entwickeln besonders bei Mädchen nach der Pubertät Es ist das aber nur der Fall wenn gleichzeitig Insulin gespritzt wird Solche Fälle gehören meines Erachtens in das Gebiet der pankreatogenen Fettsucht von FALTA (Z) Das gleiche dürfte für die *Obésité insulinienne* von RATHERY und FREJMA gelten obwohl FELLINGER (Z) das ablehnt weil beim kindlichen Diabetes angeblich keine Insulinüberschüsse vorliegen

β) Das Verhalten der einzelnen Organsysteme

Es ist selbstverständlich daß hochgradige Fettanhäufungen für die Organfunktionen auf die Dauer nicht gleichgültig sein können

Verhalten der Zirkulationsorgane Die wichtigste und folgenschwerste Beeinträchtigung ist zweifellos die des Herzens und der Zirkulationsorgane Sie ist zum großen Teil unabhängig vom Sitz der Anhäufungen von Fett wächst aber in dem Grade als das Herz und seine Umgebung wie es meist der Fall ist gleichfalls Ablagerungsstellen von abnormen Fettmassen sind und dadurch schon rein mechanisch behindert werden Die Mehrbelastung des Herzens darf man sich dabei nicht einfach so vorstellen daß sie etwa gleichzusetzen wäre dem Plus an Arbeit welches ein gesundes Herz zu leisten hätte um das Umhertragen des gleichen Übergewichtes als einfaches Gepäck zu ermöglichen Man vergißt dabei immer daß das Fettgewebe außerordentlich blutreich ist und daß mit seiner Zunahme eine Vermehrung mittlerer kleiner und kleinster Gefäße entsteht Mit der Vergrößerung der Strombahn und vermutlich der Vermehrung ihrer Widerstände erwächst also dem Herzen über den reinen Gepäckfaktor und die mechanische Behinderung hinaus eine erhebliche Mehrarbeit deren Größe je nach Menge des Fetts schwankt und im einzelnen kaum zu schätzen ist Ohne einen derartigen sehr erheblichen Faktor läßt sich meines Erachtens die Häufigkeit und Schwere von Kreislaufstörungen schon bei mäßigen Graden von Fettsucht kaum begreifen

Den Begriff des Fettherzens hat zuerst STOKES eingeführt nachdem schon Anatomen des 17 Jahrhunderts es beschrieben hatten [ältere Lit und eigene Berichte bei KISCH (Z)] Er hat viel Mißverständnisse und falsche Vorstellungen selbst bei Ärzten hervorgerufen denn er wurde als Herzverfettung aufgefaßt während es sich doch nur um Fettum und Durchwachsungen des Herzens handelt Allerdings kann es manchmal auch zu einer Fetteinlagerung in die Muskelfasern kommen wobei es vorläufig noch unklar ist ob es sich um fettige Degeneration oder um Fetteinwanderung von außen handelt Am zweckmäßigsten ist es in der Regel mit v LEYDEN unter Fettherz die Herzbeschwerden bei Fettleibigen zu

haufig meist wenn nicht immer spielt dabei der Alkohol die entscheidende Rolle denn bei den sogenannten konstitutionellen Formen scheinen Cirrhosen weniger haufig vorzukommen als bei anderen Adiposen

Besonders haufig finden sich bei Fettsuchtigen Gallensteine wenn das auch von NOORDEN (Z) u a bezweifelt wird Ob dabei wie UMBER (Z) es meint ein abnormer Cholesterinstoffwechsel genetisch anzuschuldigen ist ist mir noch nicht sicher Das mechanische Moment das den Abfluß der Galle behindert durfte hier vor allem in Frage kommen zumal wenn man an die haufigen oft ersten Gallensteinanfalle bei Frauen in den letzten Schwangerschaftsmonaten oder kurz nach der Geburt denkt Ebenso zweifellos ist das *erleichterte Auftreten von Pankreas*fettgewebsnekrose bei Fettleibigen Auch die Kriegs und Nachkriegserfahrungen mit dem Ruckgang von Fettsucht und Fettnekrose sprechen in der gleichen Richtung Auch hier liegt naturlich der Gedanke der Begunstigung durch mechanische Momente nahe aber die Genese dieser Krankheit ist noch zu unklar als daß man hier uber Vermutungen hinauskäme

Das Verhalten des Urogenitalsystems Obwohl die Nieren von der Fettsucht direkt kaum beeinflußt werden findet man selbst in leichten Fallen ohne Komplikationen oder nachweisbare *Nierenfunktionsstorungen gar nicht* so selten auch bei jungeren Individuen hin und wieder manchmal auch regelmaßig besonders nach Anstregungen Spuren von Albumen und vereinzelt auch einen hyalinen Cylinder Erst recht ist das naturlich dann der Fall wenn sich allmahlich eine *gewisse Kreislaufschwache oder Gefaßveranderungen an den Nieren* herausgebildet haben

Daneben kommen aber oft wohl unabhangig manchmal doch irgendwie mit der Fettsucht in einem Zusammenhange stehend Schrumpfnieren vor v NOORDEN (Z) *fand das sogar in 20% seiner Falle wobei allerdings dahingestellt sein mag* ob es sich dabei wirklich um echte Schrumpfnieren im Sinne der pathologischen Anatomie handelt Nach meinen eigenen Erfahrungen vor allem an Sektionen von Fettsuchtigen scheint mir dieser Prozentsatz viel zu hoch gegriffen zu sein *Die Zahl von 6—7% durfte wohl eher zutreffen Immerhin bleibt die Tatsache* bestehen daß bei Fettsuchtigen diese Komplikationen von seiten der Nieren haufiger sind als bei irgend einer anderen nicht renalen oder zirkulatorischen Krankheit außer Gicht und Diabetes Daß etwa in Analogie zu den Gallensteinen Nierensteine bei Fettsuchtigen ofter vorkommen kann man *nach den in der Literatur* vorliegenden Beobachtungen nicht sagen

Auch die *Geschlechtsfunktionen sind bei der Fettsucht manchmal in Mitleidenschaft* gezogen Daß das bei der endokrinen Fettsucht der Fall ist, versteht sich von selbst denn hier sind ja zumal bei der ovariellen und hypophysaren *Form* die Inkretdrusen mitbestimmende Ursache der Adipositas Doch kann auch wenn gewiß nicht als Regel bei einer echten schweren Mastfettsucht die Libido fruhzeitig erloschen und bei geeigneter Behandlung wiederkehren wofur v NOORDEN u a eindeutige Belege gebracht haben In anderen *Fallen mag nicht so sehr* die Fettsucht als das fortgesetzte Übermaß im Essen und Trinken zumal alkoholischer Getranke die Ursache sein In analoger Weise finden sich offenbar noch haufig r Menstruationsanomalien bei Frauen vor allem gehaufte Amenorrhoe [Naheres bei KISCH (Z)]

Das Verhalten der Haut Daß auch dieses Organ von der Fettsucht nicht nur anatomisch durch reichliche Ablagerungen sondern auch physiologisch pathologisch durch Funktionsstorungen betroffen wird ist leicht verstandlich Fett ist ein sehr schlechter Warmeleiter daher *fuhlt sich auch* die Haut eines Fettleibigen meist kalt an Durch diese abnorme Beschaffenheit wird aber die Rolle der Haut als Vollzugsorgan der physikalischen Warmeregulation beeinflußt Ihr Wirkungs

bereich wird eingeengt weil der Wärmeverlust durch Leitung und Strahlung gegenüber der Norm erheblich herabgesetzt ist (vgl vor allem RUBNER mit seinen Mitarb zuletzt BOHNENKAMP an meiner früheren Klinik) Die Folge davon ist daß die per piratio insensibilis der Haut vor allem aber die sichtbare Wasserabscheidung gewaltig zunehmen kann So haben die Fettsüchtigen leicht eine feuchte Haut und geraten selbst bei gering n körperlichen Anstrengungen abnorm rasch ins Schwitzen Aber selbst auf diese Weise kann die Haut ihre Aufgabe oft nicht erfüllen zumal gerade bei Fettsüchtigen mit Neigung zu Kreislaufstörungen und verschlechtertem Nutzeffel t aller Muskeltätigkeit die physikalische Wärmeregulation viel stärker in Anspruch genommen wird als bei Mageren und Gesunden Dadurch erklären sich die zahlreichen Wärmestauungen (Hyperthermien) bei die en Kranken Bei etwas starl eren Anstregungen zumal in der Wärme fehlen sie bei ehr Fettleibigen bei rektaler Messung wohl so gut wie nie (vgl WEINERT) Vielleicht in Abhängigkeit von der vermehrten Schweißbildung und Zersetzung der dabei auf der Haut sich ansammelnden Stoffe finden sich bei Fettsüchtigen oft Entzündungen der Haut in Gestalt von Ekzemen besonders an solch n Stellen an denen zwei einander zugekehrte Hautoberflächen sich berühren wie an den Brüsten und in der Nachbarschaft der Genitalien Ferner besteht oft Neigung zu Karbunkeln und Furunkeln

Das Verhalten des Nervensystems Von den neuralen Formen der Fettsucht insbesondere der cerebralen und doloro en Form war schon oben die Rede Druckempfindlichkeiten des Fettpolsters sind auch außerhalb der typischen DERCUMschen Krankheit gar nicht so selten Die Neurofibromatose von VON RECKLINGHAUSEN kommt auch wie UMBER gezeigt hat in der Abwandlung einer Neurolipomatose vor Die manchmal auch auf die inneren Organe sich erstreckenden Knötchen bestehen aus Fett das von sensiblen Nervenfasern durchsetzt ist und besonders auf Druck aber oft auch spontan Schmerzen hervorruft Von sonstigen Schmerzen sei die vermehrte Neigung zu Kopfschmerzen auch ohne Druckerhöhung sowie zu Migräneanfällen meist mütterlicherseits vererbt erwähnt Auch Schwindel und Unsicherheit sind oft vorhanden

Man könnte erwarten daß die großen Fettablagerungen auch sonst bei der Fettsucht zu Druckerscheinungen auf große Nervenstämme führen müßten Das ist aber anscheinend selten offenbar wegen der Weichheit des Fettgewebes dagegen kann das Lipoma arborescens manchmal starken Druckschm rz hervorrufen Neuritiden (Ischias) und Neuralgien sind bei Fettsüchtigen häufig Ihre Genese ist auch bei der Fettsucht gerade so dunkel wie sonst Vielleicht spielt die vermehrte Erkältungsgefahr als Folge der übermäßigen Schweißsekretion eine gewisse Rolle

Ganz eigenartig und charakteristisch ist oft die *Psyche* der Fettleibigen Der ängstliche Caesar v rlangte mit Recht nach SHAKESPEARE Laßt wohlbeleibte Männer um mich sein! Die Fettleibigen haben gewiß meist keine starl en Affekte ihnen fehlt oft die Initiative Sie sind meist gutmütig und wohlwollend Leben und Lebenlassen ist ihre Devise Auch geistige Stumpfheit und Einengung der intellektuellen Interessensphäre kann sich hinzugesellen Gewiß sind das alles charakterologische Eigentümlichkeiten die vielfach wenn auch in verminderter Ausprägung schon vorher bestanden haben und Mitursache der Fettsucht gewesen sind Sehr häufig vor allem bei den inkretorischen Formen am stärksten wohl bei der thyreogenen Form und der FRÖHLICHschen Krankheit stellen sie ich gleichzeitig quasi als psychisches Äquivalent mit der Fettleibigkeit ein Auffallend ist auch oft die Schläfrigkeit der Adipösen

Die psychische Sphäre solcher Menschen kann so grundstürzend verändert sein daß sie charakterologisch kaum noch wiederzuerkennen sind und daß hin und wieder der natürlich unrichtige Verdacht einer geistigen Störung auftaucht

Selbstverständlich braucht das nicht zu sein Unter den Fettleibigen gibt es auch Riesen an Leidenschaften Willen und Intelligenz Es braucht nur an Bismarck erinnert zu werden

Hinsichtlich der psychischen Veränderungen in der Genese der Fettsucht sei auf die psychosomatische Studie von Frau STOLLREITER verwiesen

Knochensystem Das Skeletsystem der Fettsüchtigen ist abnorm stark belastet Das gilt zunächst für die Wirbelsäule die unter dem Gewicht der Fettmassen oft im Rückenteil kyphotisch im Lendenteil lordotisch gegenüber der Norm abgebogen ist [Charakteristische Bilder bei HECHEL (Z)] Es wird dadurch verständlich daß die Beweglichkeit leidet und Spondylarthritiden und Spondylarthrosen sich einstellen Eine besondere Belastung erfahren auch die Füße so daß es vermehrt zu Senkfuß Plattfuß Spreizfuß und Knickung der Fußgelenke kommt

Auch Arthritiden und Arthrosen der Extremitätengelenke sind häufiger aber nicht nur durch vermehrte Belastungen sondern vor allem wohl durch endokrine Faktoren Von der Osteoporose des M CUSHING und sogenannten osteoporotischer Fettsucht von ASKANAZY war schon die Rede

Blut Das Blut bietet im allgemeinen keine Besonderheiten Die Menge ist im Verhältnis zum Körpergewicht nach WOLF (unter LICHTWITZ) sowie GRIESBACH und HOLBOLL vermindert Manchmal sind besonders bei der Mastfettsucht Serumeiweiß und Albumine vermehrt (LABBÉ BOULIN)

Hb Zahl der roten und weißen Blutkörperchen sowie das morphologische Blutbild sind im allgemeinen normal Vereinzelt kommen sekundäre Anämien vor Die Polycythaemie des M CUSHING die bei der cerebralen Polyglobulie von GÜNTHER erhebliche Beträge erreichen kann wurde schon erwähnt

Begleitkrankheiten Es ist eine bekannte Erscheinung daß die drei Hauptstoffwechselkrankheiten sehr oft vereint miteinander auftreten vor allem Fettsucht mit Diabetes seltener Gicht mit Diabetes manchmal auch Fettsucht mit beiden. Die hereditäre Anlage zu Stoffwechselschädigungen ist das gemeinsame Band das sie verbindet Man kann sich diese Zusammenhänge sowohl auf endokriner wie zentralnervöser Grundlage zurechtlegen vor allem gilt dies für die Kombination von Fettsucht und Diabetes Die Anomalie eines innersekretorischen Organes ist sehr oft teils koordiniert teils kausal verbunden mit Funktionsstörungen einer oder mehrerer anderer Inkretdrüsen die unter Umständen auch sekundär durch vermehrte Belastungen in Mitleidenschaft gezogen und ihnen nicht gewachsen sind Dann stellen sich sogenannte polyglandulare Insufficienzen ein Dazu kommt aber gerade für die Beziehungen zwischen Fettsucht und Diabetes noch eine direktere Verbindung Es kann keinem Zweifel unterliegen daß auch die vermehrte Fettbildung vermehrte Anforderungen an den Inselapparat mit sich bringt Die schönen Tierexperimente von ALLEN und manche Beobachtungen aus der Insulinphysiologie zeigen das deutlich So werden auch manche klinische Erfahrungen verständlich Ich habe mehrfach beobachtet daß Fettsüchtige beim Überschreiten eines bestimmten Gewichtes mit Sicherheit Glykosurien bekommen die bei Unterschreitungen dieses kritischen Punktes auch ohne besondere Diät wieder verschwinden

Dunkler sind wohl die Zusammenhänge zwischen Fettsucht und Gicht Zum großen Teil ist daran wohl unsere Unkenntnis vom Wesen der letzteren Krankheit schuld Die Tatsache daß die Gicht bei der typisch exogenen Fettsucht außerordentlich viel häufiger ist als bei der sogenannten endogenen Form läßt immer daran denken daß die chronische Überernährung oft auch eine Überbelastung des Purinhaushaltes mit sich bringt

Auch eine gemeinsame zentralnervöse Wurzel wäre möglich da Zucker Harnsäure und Fettzentrum im Zwischenhirn eng benachbart liegen

c) Die Prognose

Die Fettsucht ist im allgemeinen eine Krankheit, die das Leben verkürzt, und zwar je stärker sie ist, um so mehr. Zwar ist es glücklicherweise nicht ganz so schlimm, wie es Shakespeare in seinem Heinrich IV. darstellt:

Laß ab vom Schlemmen, wisse, daß das Grab
Dir dreimal weiter gähnt als anderen Menschen.

Wird als Basis das 30. Lebensjahr genommen, so ist bei 40 Jahren noch kein sicherer Unterschied in der Mortalität vorhanden, das 60. Lebensjahr erreichen nur noch 60% der Fettleibigen gegenüber 90% der Magern. Die entsprechenden Zahlen für das 70. Lebensjahr sind 30% bzw. 60%, und für das 80. Jahr gilt tatsächlich die Shakespearesche Relation 3 : 1. Nur 10% der Fettleibigen gegenüber 30% der Magern kommen in dies hohe Alter. Nach einer älteren Statistik einer großen deutschen Lebensversicherungsgesellschaft, die P. RICHTER mitteilt, betrug die Lebenserwartung aller Versicherten 50 Jahre, die der Fettleibigen (Übergewicht mindestens 10 kg) jedoch nur 47 Jahre 10 Monate. Ein weit größeres Material von 221819 Menschen umfaßt die Aufstellung der *amerikanischen Medico Actuarial Mortality Investigation* (vgl. NOLEN, HEYMAN, V. D. BERGH u. S. VAN HEYNSBERGEN). Sie zeigt jenseits des 35. Lebensjahres eine abnorm hohe Sterblichkeit, die mit der Größe des Übergewichtes wächst. Das Maximum mit 181% gegenüber einer Durchschnittssterblichkeit von 100 findet sich im Alter von 40 bis 44 Jahren mit einer Übergewichtigkeit von 28—41 kg. Mit zunehmendem Alter sinken dann merkwürdigerweise die Zahlen bei gleichem Übergewicht bis auf 148% im 60.—62. Lebensjahre ab. Fast die gleichen Zahlen finden sich in einer Zusammenstellung von PREBLE (1923) über das Material von 30 Lebensversicherungsgesellschaften mit 263000 Versicherten. Folgende Tab. 63 von PREBLE zeigt die Verschlechterung der Prognose als Funktion des Übergewichts sehr deutlich.

Tabelle 63. *Übergewicht und Prognose (nach* PREBLE*)*.

Übergewicht in amerik. Lb.	Todesquote bei Männern im Vergleich mit Durchschnitt = 100	Todesquote bei Frauen im Vergleich zum Durchschnitt = 100
+ 10	9[illegible]	101
+ 15—20	104	114
+ 25—30	113	109
+ 35—4[illegible]	131	[illegible]
+ 50—60	144	[illegible]
+ 65—80	16[illegible]	157
+ 85 und mehr	[illegible]	—

1 amerik. Pfund = etwa 450 g.

Sehr eindrucksvoll ist die folgende Zusammenstellung (Abb. 39) über den Einfluß des Körpergewichtes auf die Mortalität von DUBLIN und MARKS (1930), der das Material von 100000 Todesfällen der Metropolitan Life Insurance Company aus den Jahren 1887—1921 zugrunde legte.

Die Zahlen steigen progressiv mit dem Übergewicht von 100 auf 174% an. Am ungünstigsten wirkt sich die Kombination von Fettsucht mit Diabetes aus. Hier geht der Prozentsatz sogar bis 2[illegible]7% in die Höhe. Leider läßt sich diesen Aufstellungen nicht entnehmen, um wieviele Jahre durchschnittlich das Leben durch die Fettsucht verkürzt wird. Weiteres ganz ähnliches Zahlenmaterial findet sich bei DUBLIN u. Mitarb. u. a. (zit. bei EVANS (Z)).

Alle diese Statistiken gelten nur für die Gesamtzahl der Fettsüchtigen. Sie sind nicht in die einzelnen Formen aufgegliedert. Da die vorwiegend endogenen Formen mit Ausnahme der primär genitalen Form nur wenige Prozente der Gesamt

zahl ausmachen, so haben sie in erster Linie für die *Mastfettsucht Gültigkeit*. Daß die Prognose bei einzelnen endogenen Formen vor allem dem M. CUSHING und zum Teil auch der cerebralen Form weit ungünstiger ist, als dem Gesamtdurchschnitt entspricht, wurde schon bei der Besprechung der einzelnen Arten auseinandergesetzt, *wie ja überhaupt zu bedenken ist*, daß beim einzelnen Fettsüchtigen die Dinge individuell sehr verschieden liegen, so daß die allgemeine Prognostik mit ihren Durchschnittswerten nur orientierende Gesichtspunkte liefern kann.

Die Hauptursache für das frühzeitige Sterben der Fettsüchtigen ist die Überbelastung der lebenswichtigsten Organe und Organsysteme, vor allem der Zirkulations- und Atemorgane. Diese erkranken oft früh und schwer und versagen dann besonders rasch, wenn noch Extrabeanspruchungen an sie herantreten, wie das bei interkurrenten Erkrankungen, vor allem Infektionen, der Fall ist, zu denen Fettleibige anscheinend vermehrt neigen, obwohl ich zuverlässiges statistisches Material darüber nicht finden konnte. Durch die verschlechterten Atmungsverhältnisse entwickeln sich leicht Pneumonien, besonders nach Operationen. Der *vermehrten Thrombosen und Embolien wurde schon gedacht.*

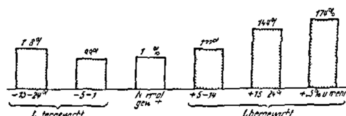


Abb. 30. Einfluß des Körpergewichts auf die Mortalität (nach DUBLIN und MARKS)

Die Prognose im Einzelfalle ist fast so gut wie beim Normalen, sofern die Behandlung im Beginn einsetzt und konsequent durchgeführt wird. Es gibt keine von vornherein hoffnungslose Fettsucht, sondern höchstens hoffnungslos indolente Fettsüchtige, die Schuld und Schicksal miteinander verwechseln (GRAFE).

So sehr man die heutige Mode des Schlankseins in ihren Auswüchsen, zumal beim weiblichen Geschlecht belächeln mag und in einzelnen Fällen auch bei Übertreibungen gesundheitliche Schäden sieht, im ganzen ist sie doch vom ärztlichen *Standpunkte als wünschenswert zu begrüßen*, weil sie vielleicht mit dazu beiträgt, unserer heutigen Generation zu einem längeren Leben zu verhelfen.

Die hochgradige Unterernährung der Nachkriegsjahre ist den meisten Fettleibigen zum Segen geworden und hat ihr Leben verlängert. Was die eigene *Energie nicht fertig brachte, besorgte der Zwang der Zeitverhältnisse.*

f) Die Behandlung der Fettsucht

Da die Fettleibigkeit ein lebensbedrohender und lebensverkürzender Zustand ist, so muß ihr Zustandekommen nach Möglichkeit verhindert, sein Bestehen beseitigt werden. Gegenwärtig ist diese Therapie wieder aktuell, da die Not der Zeit, die sie schon weitgehend und meist sehr schonenderweise durchgeführt hat, vorüber ist. (Historisches über die Behandlung der Fettsucht in den letzten 150 Jahren bei PENNINGTON 1954.)

α) Prophylaxe und allgemeine Gesichtspunkte

Das principiis obsta, die Prophylaxe ist hier das erste und wichtigste. Es ist viel leichter, nicht fett zu werden, als sein übermäßiges Fett wieder zu verlieren. Leider ist in Laienkreisen die Unkenntnis über die Normalgewichte oft ebenso

groß wie diejenige über die Gefahren der Fettsucht. Der Arzt muß hier aufklärend eingreifen. So unerfreulich die Propaganda der Industrie für ihre Entfettungsmittel selbst in der Tagespresse an sich ist, so hat sie doch oft das Gute, das Publikum zu vermehrten Wägungen zu veranlassen und darauf aufmerksam zu machen, daß der Appetit nicht immer schrankenlos walten darf. Das gilt vor allem für diejenigen, die erblich mit Fettsucht belastet sind oder in Betrieben stehen, die der Entstehung einer exogenen Form besonders Vorschub leisten, wie das Nahrungsmittel-, Brauerei- und Gastwirtsgewerbe.

Nur die Kenntnis der Normalgewichte und die häufige Gewichtskontrolle aus der sofort die nötigen Konsequenzen für die Diät gezogen werden müssen, bildet die wirksame Prophylaxe. Nichts ist schlimmer als die Vogelstraußpolitik vieler Fettleibigen, die aus Scheu vor unerfreulichen Feststellungen die Wahrheit nicht erfahren wollen und so immer mehr der Fettsucht verfallen.

Im übrigen sind natürlich die prophylaktischen Maßnahmen in milderen Formen die gleichen wie bei der Behandlung der Fettleibigkeit, nur die medikamentöse Therapie muß ausscheiden. Es war früher ein nicht ganz seltener Unfug, daß zur Fettsucht neigende Menschen, nur um ungestraft mehr essen zu können, zu differenten Schilddrüsenpräparaten griffen und dafür vereinzelt sogar ärztliche Hilfe fanden.

Vor Durchführung einer Entfettungsbehandlung ist stets die Frage zu prüfen, ob eine solche wirklich angezeigt ist. Es wäre durchaus falsch, jeden ausgesprochenen Gewichtsüberschuß schematisch wegbehandeln zu wollen. Darin stimme ich v. NOORDEN (Z), UMBER (Z), LICHTWITZ (Z) u. a. durchaus bei. Auszuschließen sind solche Kranke, bei denen ein reichliches Fettpolster wünschenswert ist, wie Tuberkulöse, BASEDOW-Kranke, nervöse und alte hinfällige Leute ohne Störungen der Zirkulationsorgane. Nach der schon erwähnten Statistik von DUBLIN und MARKS ist bei der Tuberkulose die Sterblichkeit der Fettleibigen um 50% niedriger als bei Normalgewichtigen und sogar um 400% günstiger als bei Unterernährten.

Schwieriger zu entscheiden ist die Frage, wie man sich bei Menschen mit Übergewichten von 10—15% verhalten soll, die keinerlei Beschwerden und Einbußen ihrer Leistungsfähigkeit haben. Man kann bei ihnen fast nur von Übergewichtigkeit, nicht von einer Fettleibigkeit als Krankheit sprechen. Wiewohl ich sehr gut verstehen kann, wenn hier Ärzte prophylaktisch zur Vermeidung späterer Funktionsstörungen doch therapeutisch eingreifen, neige ich persönlich doch mehr dazu, da, wo ein längerer stationärer Zustand ohne Tendenz zur Verschlimmerung bei vollkommenem Wohlbefinden und ausgezeichneter Leistungsfähigkeit besteht, abzuwarten. Der Mittelwert der Normalgewichte ist nicht gleichzeitig für jeden Menschen der für den Lebensablauf optimale Ernährungszustand, ganz abgesehen davon, daß die einzelnen Methoden zur Errechnung des Normalwertes schon bis fast 10% differieren können. Das Wohlbefinden und die volle Leistungsfähigkeit sind, soweit man darüber wirklich zuverlässige Angaben erhält, da meines Erachtens oft bessere Indicatoren.

Geht dagegen der Gewichtsüberschuß über 15% hinaus, so würde ich mit Ausnahme der wenigen erwähnten Fälle stets die Indication für eine Entfettungskur als gegeben ansehen, auch wenn noch keine Beeinträchtigungen vorhanden sind. Besondere Vorsicht ist bei Jugendlichen und alten Leuten jenseits des 60. Lebensjahres geboten [vgl. dazu FELLINGER (Z)]. Manche jugendliche Fettsucht verschwindet ohne Therapie.

Entfettung ist ferner angezeigt in den Fällen, in denen trotz sehr geringer oder überhaupt nicht vorhandener Fettvermehrung bereits charakteristische Beschwerden sich eingestellt haben (relative Fettsucht v. NOORDENS). Auch bei solchen

solche Nahrungsmittel die den Organismus zu vermehrten Ausgaben zwingen einzuschranken diejenigen welche nahezu ohne Abzuge zum Ansatz kommen konnen Außerdem muß die Kost trotz ihrer calorischen Insufficienz ein gewisses Sattigungsgefuhl erzielen und darf auch in ihrem Wassergehalt nicht uber 1 Liter hinausgehen Demnach gehort an die Spitze der Nahrungsstoffe das Eiweiß denn es hat die großte spezifisch dynamische Wirkung wird bei unzulanglichem Caloriengehalt der Nahrung quantitativ zersetzt und ist hinsichtlich seines Geschmacks den meisten Menschen in Form von Fleisch Fisch Geflugel Eiern usw die liebste Es wirkt auch am langsten sattigend

Tabelle 64 *Zusammensetzung von Entfettungsregimen*

Diät nach	Eiweiß g	Kohlenhydrat g	Fett g	Alkohol g	Calorien
Banting	172	81	8	(75)	1100 (1600)
Oertel Maximum	170	120	45	(60)	1600 ([illegible]000)
Oertel Minimum	156	75	25	—	1180
Ebstein	102	47	85	([illegible]0)	1300 (1450)
Hirschfeld Maximum	137	63	67	—	1400
Hirschfeld Minimum	100	53	41	—	1000
Kisch Maximum	200	100	12	—	1116
Kisch Minimum	160	80	11	—	1056
v Noorden a)	120	118	35	—	1300
b)	90	148	35	—	1300
Moritz (Milchkur) im Mittel 1600 ccm	51	72	54	—	1010
Umber	95 7	107	8	—	1008
Dujardin Beaumetz	116	125	50	—	1457
Bouchard	83	55	70 7	—	1250

Tabelle 65 *Kostgerust von* v Noorden *u* Salomon

		N	Eiweiß	Fett	Kohlenhydrat	Calorien
Morgens	200 cm³ Kaffee oder Tee	0 1	—	—	—	—
	20 cm³ Milch	0 1	0 6	0 7	0 9	13
	50 g Simonsbrot oder Schrotbrot	0 5	3 0	0 5	25 0	11[illegible]
Vormittags	30 g Weißbrot (Semmel)	0 3	2 1	0 14	17 0	80
Mittags	200 g Obst (Äpfel)	—	0 36	—	12 0	100
	200 g Fleisch gebraten	8 4	5[illegible] 8	4 0	—	[illegible]54
	200 g Gemuse in Salzwasser gekocht oder Salat	0 6	4 0	—	10 0	[illegible]8
	80 g Obst	—	0 28	—	9 6	41
Nachmittags	150 cm³ Kaffee	0 07	—	—	—	—
	50 cm³ Milch	0 1	0 6	0 7	0 9	13
Abends	100 g Fleisch	4 2	26 4	[illegible]0	—	1[illegible]
	200 g Gemuse oder Salat	0 6	4 0	—	10 0	58
	20 g Simonsbrot	0 2	1 [illegible]	0 1	10 0	4[illegible]
	200 cm³ Tee	0 1	—	—	—	—
Vor dem Schlafen	200 g Obst	—	0 36	—	12 0	100
		15 27	95 70	7 89	107 4	1008

An zweiter Stelle stehen die Kohlenhydrate Da sie auch Fettbildner sind kommen sie nur in mittleren Mengen in Betracht zum kleinen Teil in konzentrierterer Form als Zucker Mehl Reis Grieß Maizena Hafer Kartoffeln zum großeren Teil als frische oder eingemachte Gemuse und Obst Das Fett gehort wie zuerst OERTEL (Z) dann v NOORDEN (Z) MCLESTER u a es verlangten an die letzte Stelle es ist der konzentrierteste Nahrstoff dessen Umarbeitung dem Korper keine nennenswerte Ausgabenvermehrung auferlegt

Tabelle 66 *Kostgerust von* UMBER

		Eiweiß	Fett	Kohlenhydrat	Calorien
Morgens	Tee mit Zitronensaft	—	—	—	—
	2 Eier	11 8	10 4	—	rd 145
	25 g Weizenschrotbrot	2 0	0	1 0	59
Mittags	200 g Fleischbruhe (ohne Fett)	1	1 0	—	14
	200 g mageres Fleisch (Rohgewicht)	40 0	3 0	0 4	194
	100 g Kartoffeln	2 0	0 3	20 0	93
	200 g Gemuse (Rohgewicht)	4 0	0 4	9 0	[illegible]
	100 g Gurke (mit Essig ohne Öl)	1 1	0 1	2	14
	200 g zuckerarmes Obst	1 0	—	13 0	67
	Schwarzer Kaffee	—	—	—	—
Nachmittags	Tee mit Zitronensaft	—	—	—	—
Abends	Tee	—	—	—	—
	200 g mageres Fleisch (Rohgewicht)	40 0	3 0	0 4	194
	100 g Kartoffeln	2 0	0 3	20 0	93
	200 g Sauerkraut	2 4	1 0	5 4	34
	100 g Tomaten (oder Radies)	0 9	0 2	4 0	22
	200 g Äpfel	0 8	—	24 0	131
Fur den ganzen Tag	0 g Butter	—	20 0	—	153
		109 g	37 0 g	110 0 g	
	Calorien	448	344	451	=1243
	Prozente der Calorien	36 0	7 7	36 3	

Als Getränk Wasser oder Citronensaft mit Wasser (sußen mit Saccharin) Wein nur bei arztlich anerkanntem Bedarf Gesamtgetränkmenge arztlich vorzuschreiben in der Regel nicht mehr als 1500 cm³ meist weniger d h etwa 1¼ Liter

Eine großere Anzahl von Autoren haben fur hochgradige Falle von Fettleibigkeit besondere nach ihnen benannte Kuren zur Entfettung angegeben und die hier vorliegenden Probleme auf ihre eigene Weise zu losen versucht Wie sie dabei im einzelnen vorgingen zeigt die etwas erweiterte der Darstellung von v NOORDEN u SALOMON entlehnte Tab 67 in welcher die Werte auf mittlere Korpergroße umgerechnet wurden

Die meisten Regime werden den angegebenen Gesichtspunkten gerecht wenn auch die Zahlen im einzelnen recht erheblich schwanken Aus dem Rahmen heraus fallt eigentlich nur EBSTEINS (Z) Vorschrift die relativ wenig Eiweiß und Kohlenhydrate dagegen unverhaltnismaßig große Mengen von Fett die sogar uber das Voitsche Kostmaß hinausgehen vorsieht Auch der Fettreichtum der franzosischen Diaten vor allem von BOUCHARD (Z) ist recht hoch Maßgebend fur die Vorliebe EBSTEINS fur Fett ist die Eigenschaft dieses Stoffes bei manchen Menschen

ein frühzeitiges Sättigungsgefühl unter Umständen sogar einen Ekel am Essen zu erzeugen Er beruft sich dabei auf HIPPOKRATES Für manche Menschen mag das zutreffen im allgemeinen sind dafür die von ihm gestatteten Mengen noch nicht groß genug Die EBSTEINsche Diät hat denn auch soviel ich sehen kann heute wenig Anhänger mehr wenn auch zugegeben ist daß trotz ihrer falschen Konstruktion ihre Erfolge nicht hinter denen anderer Regime wesentlich zurückstehen Ich benutzte sie nur noch in den relativ sehr seltenen Fällen in denen schon diese dafür relativ kleinen Mengen Fett die Freude am Essen verderben Als allgemeines Ernährungsregime kommt die EBSTEINsche Kur meines Erachtens

Tabelle 67 *Kostgerüst von E. GRAFE*

Mahlzeit	Zusammensetzung der Mahlzeit	Gehalt an Eiweiß	Gehalt an Fett	Gehalt an Kohlenhydrat	Gehalt an Calorien
1. Frühstück	250 g Tee oder Kaffee	—	—	—	—
	20 g Milch	0,6	0,7	0,9	13
	30 g grobes Brot	2,5	0,2	16,0	70
	5 g Marmelade	—	—	3,0	[illegible]
	1 Ei	5,6	5,3	0,3	74
2. Frühstück	100 g Obst (gerechnet als Äpfel)	3,0	—	13,3	60
Mittagessen	250 g fettarmes Fleisch (roh) gebraten oder gekocht (= 160 g zubereitet)	54,0	8,0	1,3	300
	200 g Gemüse (roh) in Bouillon gekocht	4,0	0,4	0,9	60
	50 g Kartoffeln (roh)	1,0	0,2	10,0	45
	10 g Fett zu der Nahrung	—	8,4	—	8
	100 g Obst	3,0	—	13,3	60
	150 g Wasser oder schwarzer Kaffee	—	—	—	—
Nachmittags	150 g Tee oder Kaffee	—	—	—	—
	15 g Milch	0,5	0,5	0,7	10
	5 g Marmelade	—	—	3,0	12
	10 g Toast	0,9	1,0	6,7	40
Abendessen	200 g Tee	—	—	—	—
	100 g fettarmes Fleisch (kalt) z. B. Lachsschinken	25,0	4,0	—	140
	200 g Salat	2,8	0,6	3,8	3
	100 g Obst	0,8	—	7,0	40
Gesamtzahlen		103,[illegible]	29,3	80,2	1046
Nach Fortfall der Nachmittags-Mahlzeit		—1,4	—1,5	—10,4	—6
	bleibt	10[illegible],3	27,8	69,8	984

Extrafett darf nicht verwendet werden möglichst wenig salzen

nicht in Betracht Der relativ hohe Fettgehalt der MORITZschen Kur ist als solcher nicht beabsichtigt sondern die außerordentlich einfache und bequeme und oft gut sättigende Milchkur bringt ihn mit sich Die Fettmengen in manchen Schemata sind so niedrig gehalten daß dagegen küchentechnische Bedenken bestehen so daß v NOORDEN u SALOMON wohl nicht Unrecht haben wenn sie meinen daß diese Zahlen wohl nur auf dem Papier stehen

UMBER (Z) sowie v NOORDEN u SALOMON haben recht zweckmäßige Kostgerüste angegeben die ich in Tab 65 u 66 mitteile Unterschiede finden sich eigentlich nur hinsichtlich des Fettes das bei UMBER zu niedrig gehalten ist Diese Gerüste sind so einfach daß nach Bedarf und Geschmack mancherlei daran geändert weggenommen und eingefügt werden kann

Weitere Beispiele finden sich bei EWALD STRAUSS BRUGSCH (Z) u a

Wenn ich meinerseits trotzdem noch ein eigenes Kostgerüst (vgl Tab 67) mitteile so geschieht es nur aus dem Grunde weil meiner Ansicht nach viele Schemata noch zu viel Kohlenhydrate enthalten während das BOUCHARDsche Schema sicher zu wenig Kohlenhydrate vorschreibt Der Schwerpunkt kann ruhig noch mehr nach dem Eiweiß hin verlegt werden Die Grenze der Acidose (nach ZELLER bei 10 % Calorien aus Kohlenhydraten) ist noch fern und das auch bei der Fettsucht oft stark in Anspruch genommene Pankreas wird weiter entlastet

Tabelle 68 *Zulagen (nach* F UMBER)

100 Calorien sind enthalten in	
a) eiweißreichen Nahrungsmitteln	b) kohlenhydratreichen Nahrungsmitteln
100 g Kalbfleisch gebraten mager	25 g Zucker
80 g Roastbeef mager	40 g Weißbrot Grahambrot Schwarzbrot
60 g Hammelkotelett mager	50 g Pumpernickel
40 g Schweinskotelett mager	50 g Pumpernickel
40 g Schinken fettfrei	30 g Zwieback
25 g geräucherte Ochsenzunge	0 g Leibniz Keks Kuchen
100 g Kalbsmilch gekocht	300—400 g Gemüse
70 g Kalbshirn gekocht	500 g Salat
0 g Leber	100 g Kartoffeln
30 g Niere	0 g Erbsen Linsen Bohnen trocken
100 g Hasenbraten	30 g Mehl Grieß Reis Maismehl Hafermehl
90 g Hirschbraten	
60 g Rehbraten	150—00 g Apfelsinen Äpfel Birnen Aprikosen Kirschen Reineclauden Mirabellen Pflaumen Erdbeeren Heidelbeeren Himbeeren Preiselbeeren Stachelbeeren Ananas
25 g Gans gebraten	
60 g Huhn gebraten	
90 g Backhuhn	
30 g Taube	
etwa 100 g Forelle Hecht Schellfisch Kabeljau Lachsforelle Rotzunge Seezunge Schlei Zander gekocht	1 5 g Weintrauben
	100 g Bananen
	30 g trockene Datteln oder Feigen
40 g Ölsardinen	
40 g Kaviar	
1 5 g Austern	
130 g Hummer	
150 g Kuhmilch Dickmilch	
00 g Kefir Joghurt	
25 g Magermilch	
12 g Butter	
25 g Schweizer Holländerkäse Chester	
30 g Camembert Brie Gorgonzola Roquefort Parmesankäse	
50 g Magerkäse	
00 g Quark	

Das Kostgerüst (Tab 67) das in seinem Caloriengehalt noch unter das letzte UMBERsche herabgeht stellt m E die Minimalzufuhr dar die bei der initialen Behandlung nur selten und vorübergehend bei der Dauerbehandlung nie unterschritten werden sollte Die Nachteile einer so weiten Reduktion der Nahrung schätze ich weit niedriger ein als v NOORDEN (Z) und UMBER (Z) Es ist durchaus richtig daß dabei unter Umständen wie HIRSCHFELD MORITZ und HEDINGER (Lit bei v NOORDEN u SALOMON) es fanden erhebliche Einbußen an Körpereiweiß resultieren Es wäre aber falsch anzunehmen daß diese ganz oder auch nur zum großen Teil wertvollem Protoplasmaeiweiß entsprechen Wie schon früher auseinandergesetzt handelt es sich wahrscheinlich zum großen Teil um eine minderwertige Mastsubstanz deren Einschmelzung den Organismus biologisch nicht belastet Ebenso wie ihre Anhäufung im Körper keine Vermehrung der Oxy

dationen bedingt (MAYER und DENGLER Lit bei v NOORDEN u SALOMON u a) bedeutet ihr Verschwinden in der Regel auch keine Verminderung der Verbrennungen Gerade bei hochgradiger Fettsucht für die ja nur solche Restriktionen in Betracht kommen haben zuerst v DAPPER (unter v NOORDEN) u a den Nachweis erbracht daß hier trotz hochgradiger Unterernährung selbst bei niedrigem Eiweißgehalt (unter 80 g) sogar ein N Gleichgewicht aufrechterhalten werden kann Das ist erst recht dann der Fall wenn man den Eiweißgehalt der Kost sehr hoch ansetzt wie ich es selbst für die Minimalkost vorschlage Je nach Bedarf läßt sich diese leicht erweitern

Die modifizierte UMBERsche Tabelle (Tab 68 S 443) bringt die Zulagemöglichkeiten entsprechend 100 Cal

Sie läßt sich an Hand von anderweitigen Nahrungstabellen beliebig noch weiter ergänzen

Tabelle 69 *Gewichtsstillstand trotz hochgradiger Unterernährung*

Datum 191	Supp g	Zusammensetzung der Nahrung: Milch g	Fleisch g	Gemüse g	Brötch u g	Kompott g	Bruttocalorien einfuhr	Calorien pro kg	Gewicht kg
25 VII	—	150	200	400	50	100	865	8,5	101
26 VII	—	150	200	400	50	200	862	8,5	—
27 VII	—	150	200	400	50	100	965	9,5	—
28 VII	400	150	200	400	150	150	993	9,6	101
29 VII	200	150	230	600	100	200	989	9,6	—
30 VII	400	150	200	400	100	200	9[illegible]0	9,5	—
31 VII	200	150	100	250	50	150	63[illegible]	6	101
1 VIII	200	150	200	550	100	300	1055	10,2	—
2 VIII	400	150	300	350	150	240	1159	11,2	—
3 VIII	400	150	200	500	150	200	112[illegible]	11,0	100,5
4 VIII	200	150	200	550	150	250	1160	11,2	—
5 VIII	400	150	200	500	150	200	1157	11,2	—
6 VIII	400	150	150	600	100	200	1005	10	101
7 VIII	200	150	280	400	100	200	1030	10	—
8 VIII	200	150	200	400	150	00	100[illegible]	10	—
9 VIII	200	150	200	400	150	200	1032	10	101
10 VIII	—	150	270	400	150	120	1004	10	—
11 VIII	200	150	250	350	150	200	1010	10	—
12 VIII	400	150	200	400	150	150	1083	10,6	100,5
13 VIII	200	150	200	400	150	200	11[illegible]6	11	—
14 VIII	200	150	200	400	150	200	108[illegible]	10,6	—
14 VIII	200	150	200	400	150	150	1035	10	101
16 VIII	—	—	—	—	—	—	—	—	101

Auch der Wassergehalt der Kost muß bei der diätetischen Entfettung genau festgestellt werden Die Annahme OERTELS und SCHWENNINGERS daß Wasser den Fettansatz begünstige Wasserentziehung die Einschmelzung befördere ist allerdings durch SALOMON als falsch erwiesen Es waren das irrige Schlüsse die lediglich aus Gewichtskurven gefolgert wurden Es handelte sich bei den Gewichtsänderungen nicht nur um Änderungen im Fettgehalt sondern vor allem um solche im Wasserhaushalt Es ist wie schon erwähnt eine unbestrittene Tatsache daß die Tendenz zum Wasseransatz zumal bei den vorwiegend endogenen Formen oft ganz gewaltig ist

Besonders eindrucksvoll zeigt das folgende eigene Beobachtung (Tab 69) (GRAFE) bei einer 44jährigen Frau von 158 cm Größe und 10[illegible] kg Gewicht mit typischer Kastrationsfettsucht nach Ovariotomie wegen Osteomalacie Der mehrfach in langfristigen Respirationsversuchen festgestellte Bedarf schwankte in der langen Behandlungszeit von fast 4 Monaten zwischen [illegible]083 8 Cal maximal und 1942 0 minimal entsprechend 19 [illegible]—21 2 Cal/kg Der tatsächliche Tagesbedarf

durfte bei etwa - 00 Cal gelegen haben In den ersten 16 Tagen gelang bei einer Unterernahrung von etwa 0° des Bedarf auch schon relativ lang am eine Gewichtsabnahme von 4 kg Dann aber stand das Gewicht trotz einer weiteren Reduktion der Nahrung ohne sonsti e Th rapie auf fast /3 des Bedarfs 93 Tage vollkommen still wie aus Tab 69 hervorgeht

Es besteht also ein tagliches Defizit von etwa 1600 Cal so daß in den angefuhrten 22 Tagen der Korper allein an Trockensubstanz etwa 3300 g eingebußt haben muß In gleicher Hohe muß also Wasser retiniert sein Auch in den folgenden 47 Tagen sank das Gewicht bei gleich starker Unterernahrung nur noch um 4 5 kg ab

Gewiß ist die Tendenz zur Wasserretention nicht immer so groß nach meinen Erfahrungen auch ganz unabhangig von Storungen der Zirkulationsapparate im allgemeinen um so starker je hochgradiger die Fettsucht ist

Wie schon fruher auseinandergesetzt entspricht das Gesamtgewicht der Nahrung ungefahr dem Wassergehalt + dem Oxydationswasser der Nahrung In dem gegebenen Kostgerust sind es 2015 g davon 785 g als reine Flus igkeit Auch dies sind Minimalzahlen die aber in ganz seltenen Fallen sofern nicht Kontraindikationen von anderer Seite bestehen nicht uberschritten werden sollten Fur die Dauerbehandlung sind gewisse Konzessionen bis hochstens 1 Liter manch mal nicht zu umgehen Unkontrolliertes Trinken von Flussigkeit ist streng zu verbieten

Schließlich ist auch der *Salzgehalt* der Kost nicht zu vernachlassigen Salz reichtum befordert den Wasseransatz und muß daher in hydrophilen Fallen auf ein mit der Schmackhaftigkeit noch eben vertragliches Minimum herabgesetzt werden evtl kann der Kost Hosal oder Titrosalz *spezial* zugesetzt werden

Bei der *Dauerbehandlung* werden in schweren Fallen wenn moglich wochentlich ein Gemuse Obst oder Milchtag (Kisch und Romheld) eingeschoben in denen man aber beim Fruhstuck vielleicht noch 20 g Toast und ein Ei gestattet im ubrigen aber nur Gemuse und Obst bzw Milch gibt in Mengen die etwa 1000 Cal insgesamt entsprechen Vielfach ist an diesen Tagen Schonung hinsichtlich starkerer korperlicher Arbeiten geboten

Von *besonderen Entfettungskuren* seien außer den genannten noch die *Milchkur* von Moritz die *Kartoffelkur* von Rosenfeld die rein vegetarischen Kuren zu denen heute noch die sogenannte *Rohkost* hinzukommt kurz erwahnt Die ur sprunglich nur fur Fettsuchtige mit Kreislaufstorungen empfohlene Carellsche Milchkost hat Moritz ganz allgemein fur die Behandlung der Fettleibigkeit emp fohlen Er riet so vielfach 25 cm³ Milch taglich zu geben als in Zentimeter die Korperlange uber 100 cm hinausgeht also bei 180 cm 80 × 25 = 2000 cm³

Die großen Vorzuge solcher Milchdiaten ihre Einfachheit und Billigkeit sowie der fur eine Entwasserung sehr zweckmaßige niedrige Salzgehalt liegen auf der Hand und haben ihr rasch Eingang verschafft Als Dauerbehandlung stoßt sie jedoch auf Schwierigkeiten Die N Verluste konnen dabei wie schon Moritz selbst und spater Hedinger Umber (Z) Jacob u a zeigten recht betrachtlich werden Ich selbst sehe darin wie schon oben erwahnt keinen so großen Nachteil zumal er nach Hedinger durch Zulagen von 50 g Kohlenhydraten leicht herabgemindert werden kann Wichtiger ist daß auf die Dauer fast stets subjektive Beschwerden eintreten wie Schwachegefuhl Schwindel Herzklopfen herabgestzte korperliche und geistige Leistungsfahigkeit Auch erzeugt die Eintonigl eit und Fadheit des Geschmackes oft eine kaum noch zu uberwindende Aversion gegen dies Nahrungs mittel Auch ist die Flussigkeitsmenge zu groß Fur die initiale Behandlung und als Einlage in die Dauerbehandlung besitzt die Milchkur aber zweifellos einen hohen Wert

Von dem großen Volumen dem starken Kohlenhydratgehalt und Sattigungs wert der Kartoffel ausgehend empfahl Rosenfeld seine Kartoffelkur die ur sprunglich außerdem nur noch 200 g mageres Fleisch etwas Kase und Bouillon

vorsah Später hat er sie dann allerdings durch Einbeziehung von anderen Nahrungsmitteln so erweitert daß kaum noch der Name übrig geblieben ist Die letzte Form die er ihr gegeben hat zeigt das deutlich

Einzelne Kartoffeltage analog den Milchtagen haben H SALOMON u v JAKSCH empfohlen

Vegetarische Entfettungskuren rieten schon vor Jahrzehnten F A HOFFMANN und KOLISCH durch ALBU R BERG u a sind sie wieder modern geworden Das große Volumen bei geringem Brennwert der relativ hohe Kohlenhydrat- und Vitamingehalt die den Darm anregende Wirkung sowie die Möglichkeit reicher Abwechslung sprechen durchaus für sie Ein gewisser Nachteil besteht in der Eiweißarmut einerseits und dem hohen Gehalt an Wasser und Salzen auf der anderen Seite Auch hier stößt die Dauerbehandlung wegen der Reizlosigkeit meist auf Schwierigkeiten es sei denn daß es sich um Vegetarianer aus Prinzip handelt die aber nur ein minimales Kontingent zur Fettsucht stellen

Sehr zweckmäßig und angenehm dagegen sind in die Dauerdiät eingeschaltete rein vegetarische Tage

Auch eine besondere Art des Vegetarianismus die sogenannte *Rohkost* kann in der Diät der Fettsüchtigen zeitweise dargereicht sehr nützlich sein Hinsichtlich Theorie und Praxis dieser Kostart sei auf das entsprechende Kapitel verwiesen

β) Die Bewegungstherapie

Hat die diätetische Behandlung den Hauptzweck die calorischen und chemischen Einnahmen des Fettleibigen zu vermindern so soll die Bewegungstherapie die entsprechenden Ausgaben vermehren Ich verstehe darunter sämtliche Maßnahmen welche durch Steigerung der Umsätze im Muskel die Gesamtverbrennungen erhöhen Die hier vorliegenden Möglichkeiten sind außerordentlich zahlreich Spaziergänge Sport jeder Art gymnastische Übungen Bewegungen an Apparaten Massage in jeder Form Elektrisieren kommen in Betracht und lassen sich durch die Möglichkeit weitgehendster Variabilität in jedem Zweig sehr fein in ihrem Optimum für den Einzelfall dosieren wobei natürlich auch die individuell verschiedenen Liebhabereien ein großes Wort mitzusprechen haben Die Hauptsache ist daß der Fettsüchtige der ja meist durch seine Fettleibigkeit träge wird überhaupt zu vermehrter Muskeltätigkeit sich aufrafft Art und Stärke wird bestimmt von der Leistungsfähigkeit der Zirkulationsorgane und der Höhe der Fettleibigkeit Daß an insuffiziente oder an der Grenze der Kompensation stehende Herzen hier überhaupt keine besonderen Forderungen gestellt werden können ist selbstverständlich

Die einfachste Bewegungstherapie ist der Spaziergang Er beansprucht der Hauptsache nach zwar nur die untere Extremität vermag aber bei raschem Tempo und ansteigenden Wegen sehr erhebliche Stoffwechselsteigerungen auszulösen OERTEL (Z) hat hier durch Anlage von Terrainkurwegen mit genau bekannten Steigungen eine sehr feine und exakte Dosierung der Steigarbeit ermöglicht Die bekannten Untersuchungen von ZUNTZ u KATZENSTEIN zeigten schon für den Gesunden daß die Anforderungen an die Oxydationen pro 1 kg/m Steigarbeit über 1000% größer sind als pro Meter Weglänge in der Ebene ZUNTZ hat in folgender Tab 70 für einige körperliche Leistungen bei einem Mann von 70 kg den Fettverbrauch berechnet Bei Fettsüchtigen sind hier a priori noch größere Ausschläge zu erwarten Leider gibt es nur wenige Untersuchungen darüber (JAQUET u SVENSON HAUSSLEITER) und auch diese gestatten wegen der wenig exakten Anlage und Berechnung keine Schlüsse GESSLER hat zwar für die Dreharbeit die schon S 383 erwähnte Feststellung machen können daß der Fettleibige hier sogar mit größerem Nutzeffekt arbeitet als der Gesunde die Berechtigung

einer Übertragung auf die Steigarbeit bei der der Gewichtsfaktor ganz anders zur Geltung kommt erscheint mir aber sehr fraglich Daß bei bestehender oder durch die Steigarbeit ausgeloster Zirkulationsstorung der Nutzeffekt rapider sinkt ist selbstverstandlich und fur einen Fall auch von JAQUET u SVENSON zahlenmaßig nachgewiesen

Tabelle 70 *Fettverbrauch fur korperliche Leistungen nach* ZUNTZ u KATZENSTEIN

Bis 3 6 km Marschleistung horizontal	16 g
Bis 6 0 km Marschleistung horizontal	30 g
Bis 8 4 km Marschleistung horizontal	0 g
Ersteigung von 300 m Hohe bequemer Weg	169 g
Ersteigung von 300 m Hohe steiler Weg 3 —6 8 % Steigung	280 g
3 km Weg bei 10% Steigung	376 g
9 km Radfahren horizontal	231 g
[illegible] km Radfahren horizontal	[illegible] g
9 km Radfahren horizontal bei 3% Steigung	384 g

Der Einfluß der verschiedensten Sportarten auf den Stoffwechsel der Gesunden ist in den letzten Jahren in steigendem Maße studiert worden (Zusammenfassung in dem ausgezeichneten Handbuch der Arbeitsphysiologie herausgegeben von E ATZLER) Ein sehr empfehlenswerter ruhiger Sport ist das in Deutschland leider nur wenig gepflegte Golfspiel EVANS (Z) erwahnt einen jungen Mann der zusatzlich zu seiner Diateinschrankung taglich 18 Partien Golf spielte und dadurch in 11 Wochen sein Korpergewicht von 229¼ Pfund um 52¼ Pfund auf sein Normalgewicht von 177 Pfund herabsetzen konnte

Fur die exakte Beurteilung der Stoffwechselsteigerung bei den verschiedenen Sportarten bei Kranken insbesondere Fettsuchtigen fehlen noch alle exakten Grundlagen So ist es der intuitiven Schatzung des Arztes uberlassen was er im Einzelfall erlauben oder verbieten soll in vielen Fallen bleibt nur das unter Umstanden risikoreiche Ausprobieren ubrig Gerade beim Sport sind die Gefahren besonders groß da er bewußt oder unbewußt zum Wettbewerb fuhrt und damit so sehr Affekt und Willen engagiert daß manchmal schon Gesunde das Maß ihrer Leistungsfahigkeit uberschreiten Daher ist im Zweifelsfalle der Verzicht bei sehr stark Übergewichtigen das beste Am empfehlenswertesten und harmlosesten auch fur schwere Falle ist die Hausgymnastik fur die SCHREBER MULLER u a sehr zweckmaßige Vorschriften gegeben haben BIER hat vor allem Nacktubungen empfohlen um auch das asthetische Bedurfnis nach harmonischen Korperformen in den Dienst der Therapie zu stellen

Die *Massage* kann sowohl eine passive wie eine aktive sein Der Wert der ersten ist abgesehen von dem gewissen wohligen Gefuhle das sie meist erzeugt recht problematisch STÜVE u LEBER haben auf v NOORDENS Veranlassung den Einfluß der passiven Massage auf den Gasstoffwechsel untersucht und dabei nur minimale Steigerungen gefunden Ob es richtig ist daß wie manche Masseure es immer wieder behaupten Fett mechanisch wegmassiert werden kann ist theoretisch denkbar aber praktisch noch nicht bewiesen TH BRUGSCH (Z) leugnet durchweg solche Moglichkeiten wahrend TELLINGER (Z) sie bejaht Es ist wahrscheinlich daß die auf faradischem Wege (nach BERGONIÉ SCHNEE LEDUC NAGELSCHMIDT u a Lit bei PERRIN MATHIEU) erzeugten Muskelkontraktionen wirksam sind Fur den isolierten Muskel in seiner Gesamtheit gilt das Alles oder Nichtsgesetz anscheinend nicht denn es laßt sich durch gesteigerten Strom noch ein Plus an Energie herausholen Ob das aber auch fur die geschilderten Verfahren gilt bleibt noch zu erweisen

Unter den elektrischen Verfahren hat zumal in Frankreich die BERGONIÉsche Methode weite Verbreitung gefunden Ihr Prinzip besteht darin daß durch einen schwachen gleichmaßigen faradischen Strom (8—10 Volt) der rhythmisch unter

brochen den ganzen Körper durchfließt, gleichzeitig sämtliche Körpermuskeln periodisch kräftig kontrahiert werden. Die Sitzungen betragen durchschnittlich 1 Std. täglich. Der Stoffwechsel wird tatsächlich gesteigert (WOLF) und zwar entspricht 20 min BERGONIÉsieren einer Stoffwechselsteigerung wie bei 1 km Marsch. Von verschiedenen Seiten wird über günstige Erfolge berichtet. Am meisten eignen sich für diese Methoden solche Fettleibige, die infolge von Kreislaufstörungen, Nerven- oder Gelenkerkrankungen auf aktive Muskeltätigkeit mehr oder weniger weitgehend verzichten müssen. Bei dem geringen oxydativen Effekt ist der Einfluß auf die Fettsucht natürlich nur gering. Daher wird heute diese Methode in Deutschland kaum noch angewandt und ist auch in Frankreich weitgehend verlassen. Hochfrequenzströme lassen nach DURIG u. GRAU die Oxydationen unbeeinflußt.

Etwas anders liegt die Frage für die aktive, d. h. die Selbstmassage, die in Form der Punktroller angepriesen wird. Leitend ist auch hier wie bei jeder Form der Massage die Annahme, daß stärkerer rhythmischer Druck auf Unterhautgewebe und Muskulatur eine vermehrte Durchblutung und einen vermehrten Abtransport *des Fettes zur Folge hat. An und für sich ist das auch möglich, aber meines Wissens* bisher noch nie bewiesen. Sicher scheint mir nur das eine, daß eine energisch durchgeführte Selbstmassage wie jede intensive Muskeltätigkeit zu recht erheblichen Stoffwechselsteigerungen Anlaß geben kann. Wir hatten hier also nur eine besondere Variante der Zimmergymnastik vor uns. Das gleiche gilt für die Rollmassage, die in Amerika viel zur Anwendung kommt und auch bei uns manche Anhänger gefunden hat. Auch hier dürfte, wenn überhaupt, die Pressung der subcutanen Fettpolster nur von untergeordneter Bedeutung sein.

d) Die Behandlung mit Trink- und Badekuren.

Der Einfluß isolierter *Trinkkuren* auf den Gesamtumsatz ist *außerordentlich gering. v. NOORDEN schätzt ihn in günstigsten Fällen (bei großen Wassermengen sehr niedriger Temperatur und kräftiger Darmwirkung) auf etwa 100 Cal = etwa 12 g Fett täglich (vgl. Lit. bei v. NOORDEN u. v. DAPPER).*

In Betracht kommen die *glaubersalzhaltigen Mineralquellen in* Karlsbad, Marienbad, Mergentheim, Neuenahr, Tarasp, die Bitterwässer Apenta, Hunyadi Janos, Eau de Rubinat, sowie Kochsalzthermen Homburg, Kissingen, Vichy, Wiesbaden. SALOMON fand nach Genuß von $^3/_4$ Liter Rakoczy Brunnen (Kissingen) nur eine Steigerung von *15,5—23,8 Cal. Eine regelmäßige sichere Stoffwechsel*steigerung (bis 25%) beobachteten STRIECK u. C. PAUL *an meiner früheren Klinik* schon bei *mäßigen, nicht zu Durchfällen führenden Dosen der neuen Karlsquelle* in Mergentheim. An welchen Bestandteil diese *bemerkenswerte Wirkung geknüpft* ist, wissen wir noch nicht.

*Ein großer Vorteil der genannten Mineralwässer ist die Anregung der Darm*tätigkeit, die bei Fettleibigkeit aus den verschiedensten Gründen (mechanische Behinderung, eiweißreiche Kost, verminderte Körperbewegung usw.) ja meist darniederliegt. Nur müssen sie dann in solchen Mengen gegeben werden, daß der Stuhl gerade dickbreiig wird. Wegen der damit oft verbundenen Beschwerden wird aber vielfach diese Grenze nicht erreicht. Die verminderte Resorption calorisch wirksamer Substanzen scheint bei der üblichen Dosierung nur sehr gering zu sein. v. NOORDEN u. v. DAPPER veranschlagen sie auf höchstens 2 g Eiweiß und 1—2 g Fett. Wichtiger ist bei stärkerer abführender Wirkung, am besten bei Apenta, die Wasserentziehung. Wählt man aber hier die Dosen nicht richtig, so kann bei hydrophilen Fettsüchtigen genau der gegenteilige Effekt eintreten. Manche Badekur hat aus diesem Grunde mit einer Enttäuschung hinsichtlich des Gewichts abgeschlossen.

Wenn ich demnach auch die direkten Einwirkungen der Trinkkuren in den genannten Badeorten nicht sehr hoch veranschlage, so ist doch unter Leitung guter

Ärzte die Kombination von vielen zweckmäßigen Maßnahmen bei den ihrem Milieu entzogenen Kranken so günstig daß Entfettungskuren an solchen Orten zumal als initiale nur dringend empfohlen werden können besonders wenn ihre Undurchführbarkeit zu Hause sich erwiesen hat

Auch die *Hydrotherapie von außen* (Zusammenfassung bei M MATTHES) muß hier Erwähnung finden Jedes unterhalb der kritischen Temperatur gelegene Bad entzieht dem Körper Wärme Die Steigerungen des Fettumsatzes die RUBNER für fallende Temperaturen eines einstündigen Bades berechnete (Lit bei M MATTHES) sind zweifellos zu hoch gegriffen da die LIEBERMEISTERschen Zahlen keine geeignete Grundlage für die Berechnung bilden und die Glykogenverbrennung welche sicher den Hauptteil der Steigerung bestreitet nicht berücksichtigt wurde

Trotzdem ist der Gesamteffekt hinsichtlich der Calorienmehrproduktion infolge An pannung der chemischen Wärmeregulation ein beträchtlicher Bei kalten Duschen von 16 C kann die Steigerung allerdings auf kurze Zeit zusammengedrängt sogar 110% betragen Leider fehlen auch hier wieder entsprechende Versuche bei Fettsüchtigen die doch hinsichtlich ihrer Wärmeregulation ganz anders gestellt sind als Gesunde Wichtiger als die oxydative Wirkung sind die subjektiven Wirkungen des Bades Auch den Fettleibigen kommen sie zugute so daß WINTERNITZ v NOORDEN (Z) u a mit vollem Rechte der Kaltwasserbehandlung das Wort redeten

Durch heiße Bäder lassen sich bei Fettsüchtigen leichter noch als bei Normalen Wärmestauungen mit Hyperthermie und Stoffwechselsteigerungen erzielen wenn sie genügend lang ausgedehnt werden Der oxydative Effekt kann bis 110% ansteigen und länger andauern (WINTERNITZ) Die Gewichtsabnahmen können manchmal sehr beträchtlich ein (1—2 kg) beruhen aber der Hauptsache nach auf Wasserabgaben besonders durch den Schweiß

Beliebt sind die römisch irischen Bäder welche intensive Temperaturschwankungen in rascher Folge mit Massage verbinden und oft vor allem infolge profuser Schweiße gewaltige Gewichtsstürze hervorrufen können Leider stellen sie sehr erhebliche Anforderungen an Herz und Gefäßsystem so daß Fettleibige über 50 Jahren oft auch schon darunter Kranke mit Neigung zu labilem Hochdruck oder Herzstörungen solche Gewaltkuren die oft genug mit Apoplexien oder Herzschwächen endigen unterlassen müssen Auch die ‚*Sauna*' gehört in dieses Gebiet wenn sie auch für die vorliegenden Zwecke weit weniger wirksam ist dafür aber auch viel weniger anstrengt und gefährdet

Ein besonderes Kapitel bildet die *Bäderbehandlung* bei Fettsüchtigen mit Zirkulationsstörungen Sie richtet sich nach den allgemeinen Grundsätzen bei Herzkranken überhaupt (vgl die Lehrbücher der Herzkrankheiten) Kohlensäurebäder von geeigneter Temperatur und Dauer setzen wie vor allem O MÜLLERS schöne Arbeiten zeigen durch Erweiterung der Hautgefäße den Blutdruck herab Auch gibt es zweifellos Fälle in denen leichte Herzinsuffizienzen günstig beeinflußt werden doch sollte man im allgemeinen derartige Kranke von der Bäderbehandlung ausschließen und höchstens nach erfolgreicher Digitalisierung ihr vorsichtig unterwerfen

Ebenso ist bei Nierenkomplikationen zumal Schrumpfniere äußerste Vorsicht am Platze Heiße Bäder sind hier unter allen Umständen streng kontraindiziert da die kaum vermeidbaren Steigerungen des schon überhöhten Blutdruckes starke Lebensgefahren involvieren Auch Wärmeapplikation in anderer Form darf hier nur unter Blutdruckkontrolle lokal vorgenommen werden

Alles in allem sind hydrotherapeutische Maßnahmen sowohl oraler wie cutaner Art für sich allein wenig wirksam haben aber im Gesamtgefüge der Fettsuchtbehandlung ihren berechtigten Platz als mithelfende Prozeduren

ε) Die medikamentöse Behandlung

Ganz allgemein gilt der Grundsatz daß wir bei der Behandlung von Fettleibigen nur dann zu Medikamenten greifen sollten wenn die diätetische physikalische und Übungsbehandlung auf große Schwierigkeiten stoßt oder nicht den erwünschten Erfolg hat Sie konnen wohl eine Verstarkung aber nie einen Ersatz fur die Unterernahrung bringen Auch sie wirken entweder auf die Einnahmen oder die Ausgabenseite der Energiebilanz der Kranken

αα) Die Behandlung mit hormonalen Praparaten

An der Spitze der Medikamente in der Behandlung der Fettsucht stehen die *Praparate oder wirksamen Stoffe der Schilddruse* Hier liegt fur viele Falle eine kausale und spezifische Therapie vor Wie im Kapitel uber Pathogenese auseinandergesetzt wurde ist verminderte Schilddrusentatigkeit oft die Ursache fur das Entstehen der Fettleibigkeit Es gilt das nicht nur fur die sehr seltenen Falle in denen die verminderte Thyreoideafunktion schon im Grundumsatzversuch im Sinne einer deutlichen Herabsetzung der Warmeproduktion zum Ausdruck kommt Viel haufiger durfte funktionelle Minderwertigkeit dieser inkretorischen Druse in der spezifisch dynamischen Wirkung sich außern Wie ECKSTEIN u GRAFE zeigten fuhrt die Exstirpation der Schilddruse nicht nur zur Verminderung des Grundumsatzes sondern auch der Oxydationssteigerung nach Nahrungszufuhr Tiere die vorher eine starke Vermehrung der Nahrungszufuhr mit einer starken Luxuskonsumtion d h einer gewaltigen progressiv bis zu einem gewissen Maximum sich steigernden sekundaren spezifisch dynamischen Oxydation beantworten und so der Entwicklung einer Fettsucht entgegenarbeiteten verlieren nach Beseitigung der Schilddruse diese Fahigkeit und werden fett So konnte die Hypothese aufgestellt werden daß die Ursache der Fettsucht in manchen Fallen in einer relativen Schilddruseninsuffizienz gelegen sei In welchem Umfange das zutrifft laßt sich schwer beweisen doch durfte ein Teil der mit abnorm niedrigem Stoffwechsel einhergehenden Formen hierher gehoren v NOORDEN (Z) meinte daß letzten Endes jede sogenannte endogene Fettsucht thyreogen bedingt sei indem selbst bei primaren Anomalien anderer Inkretdrusen wie z B der Ovarien oder der Hypophyse eine Thyreoideaschwache in dem Sinne vorliege daß diese Inkretdruse nicht imstande ist kompensatorisch die Defekte der anderen hinreichend auszugleichen eine Annahme die allerdings heute nicht mehr haltbar ist

Wie so oft in der Medizin ist auch hier die Praxis der Theorie wegbereitend vorausgeeilt Es war ein wichtiges Ereignis in der Geschichte der Therapie der Fettsucht als 1893/94 gleichzeitig und unabhangig voneinander PUTMANN in Amerika YORKE DAVIES in England und H WENDELSTADT in Deutschland die Wirksamkeit der Schilddrusenextrakte entdeckten und sofort die therapeutischen Konsequenzen zogen bzw dazu Veranlassung gaben (vgl vor allem LEICHTENSTERN EWALD und MAGNUS LEVY) Es zeigte sich daß hier ein hochwirksames Stimulanz fur den gesamten Zellstoffwechsel insbesondere den Gesamtumsatz den Eiweißstoffwechsel und Wasserhaushalt vorliegt

Die Reaktionen auf alle diese Teilfaktoren fielen in den zahlreichen daruber angestellten Untersuchungen [Lit bei E GRAFE (Z)] außerordentlich wechselnd aus Zwischen fehlenden unsicheren und starken Einwirkungen finden sich alle Zwischenstufen Das gilt sowohl fur Normale wie fur Fettsuchtige Die Ursache fur dies individuell so verschiedene Verhalten scheint mir abgesehen von der Dosierung und der Ungleichmaßigkeit der Praparate in der wechselnden Leistungsfahigkeit der Schilddruse des jeweils Untersuchten zu liegen Maximale Wirkungen von großter Regelmaßigkeit zeigen Myxodemkranke so gut wie keine Wirkungen Basedow Kranke (PLUMMER u BOOTHBY)

Die prinzipiellen Tatsachen wurden schon sämtlich bei der oralen Zufuhr getrockneter tierischer Schilddrüse festgestellt. Da diese Präparate aber vielfach sehr ungleich in ihrem Gehalt an der wirksamen Substanz waren und daher gerade in therapeutischer Hinsicht große Unsicherheiten mit sich brachten, stellte sich immer mehr die Notwendigkeit heraus, die Präparate zu standardisieren oder möglichst durch die wirksame Substanz in reiner Form zu ersetzen. Beide Wege sind mit Erfolg beschritten und haben daher die Schilddrüsentherapie der Fettsucht auf eine viel zuverlässigere Basis gestellt wie früher. Für die Eichung stehen 3 Methoden zur Verfügung (Zusammenf. und Lit. bei TRENDELENBURG): die Bestimmung des Jodgehaltes, die Acetonitrilreaktion (nach REID HUNT sowie STRAUB) und der Respirationsversuch. Die erste, in den meisten Pharmakopoen vorgeschriebene Methode ist am einfachsten, sichert aber nicht ganz gegen Verfälschungen mit unwirksamen Jodpräparaten. Die Acetonitrilprobe beruht darauf, daß nach REID HUNT Thyreoideafütterung bei Mäusen in ganz spezifischer und quantitativ verwertbarer Weise die Resistenz gegen das giftige Acetonitril steigert. Die Prüfung der stoffwechselsteigernden Wirkung im Respirationsversuch ist zwar besonders wichtig, da wir ja gerade diesen Effekt therapeutisch benutzen wollen, eignet sich aber wegen der großen individuellen Reaktionsverschiedenheiten wenig zur quantitativen Prüfung. Auch Versuche über Wachstum und Metamorphose von Froschlarven sind als Testobjekt verwandt worden (ABDERHALDEN u. Mitarb.). Für die Thyreoideabehandlung sollte man heute ähnlich wie bei der Digitalistherapie am besten in der geschilderten Weise standardisierte Präparate wie das Inkretan der Promontawerke, das Thyreoiddispert der Krause Medil-Gesellschaft, das besonders gute Thyreoidin (Merck), Thyreoglandol, Thyreototal, Thyreohorm, Thyreoidea Henning, Thyreoprotin Asta, Degrasin, Elithyran, Novothyral, Thyreoiton, Thyreo-Mack u. a. benutzen.

Noch einen Schritt weiter auch in therapeutischer Richtung führte die Isolierung der wirksamsten Substanz der Schilddrüse, des Thyroxins durch KENDALL. Wenn die von ihm gefundene Konstitutionsformel sich auch nicht als richtig erwies, so sind seine Arbeiten doch bahnbrechend gewesen. Die letzte Krönung der durch Jahrzehnte sich hinstreckenden Untersuchungen über die wirksame Schilddrüsensubstanz brachte dann die richtige Konstitutionsformel (Dijodoxyphenyläther des Dijodthyrosins) und Synthese des Thyroxins durch HARRINGTON u. BARGER im Jahre 1926. Auf diesem Verfahren fußend, das großzügig der Technik zur Verfügung gestellt wurde, bringen die chemischen Werke von Hoffmann-La Roche in Basel, von Henning in Berlin u. a. Thyroxin in den Handel. Ein davon unabhängiges Verfahren benutzten Schering-Kahlbaum. Der große Vorteil dieser reinen Präparate beruht darin, daß sie intravenös oder subcutan injiziert mit Sicherheit bei jedem Gesunden und Fettsüchtigen eine Steigerung des respiratorischen Gaswechsels hervorrufen. Nach den sehr ausgedehnten systematischen Untersuchungen vor allem von PLUMMER u. BOOTHBY steigert 1 mg subcutan den Stoffwechsel um 2—3%, 2 mg i. v. um 20—30%, 3 mg sogar um 50%. Der orale Effekt ist weit geringer. Gaben von 1 mg täglich sind beim Gesunden selbst bei längerer Darreichung meist unwirksam, während 1,6 mg den erniedrigten Umsatz von Myxödemkranken und endogen Fettsüchtigen auf normale Höhe bringen können, ein Effekt, der bei dieser Form der Darreichung ähnlich wie bei den älteren Präparaten nicht sofort, sondern erst nach Tagen auftritt. So klar die theoretischen Vorteile des Thyroxins auf der Hand liegen, so läßt sich über die praktische Bedeutung auch heute noch nichts Abschließendes sagen. VON NOORDEN äußerte sich etwas skeptisch, da die wirksame und toxische Dose ihm zu nahe beieinander zu liegen schienen. SCHITTENHELM u. EISLER fanden im Gegensatz dazu mit dem Scheringschen Präparate eine mildere Wirkung bei Fettsüchtigen gegenüber den üblichen Organpräparaten.

Die Erfahrungen unserer Klinik mit dem Thyroxin von La Roche und Henning waren durchaus günstig die oralen Dosen liegen wie wir in Übereinstimmung mit SCHITTENHELM u EISLER fanden bei 4—8 mg täglich nur einmal sahen wir nach 1 mg subcutaner Zufuhr Zittern und Unruhe Wir verglichen die Wirkungen mit Thyreoglandol und konnten sichere Unterschiede dabei nicht finden Es wird noch mancher Erfahrungen bedürfen bis die entscheidende Frage ob das Thyroxin in jeder Beziehung einen vollwertigen Ersatz der Thyreoideagesamtsubstanzen darstellt beantwortet werden kann Eine Überlegenheit scheint mir vorderhand nur für die subcutane und intravenöse Therapie zu bestehen Letztere kommt immer nur für einzelne Fälle vorübergehend in Betracht und kann manchmal zu unangenehmen Nebenerscheinungen wie Übelkeit Kopfschmerzen Zittern Schwindel sogar Fieber führen Nebenwirkungen können überhaupt bei Darreichung jeder Art von Schilddrüsenpräparaten vorkommen vor allem wenn sie nicht intermittierend gegeben werden und zu Kumulationserscheinungen führen (EICHHOLTZ) Es ist das von vornherein zu erwarten da hier ein sehr differentes Mittel zur Verfügung steht Die Störungen liegen alle in der Richtung der thyreotoxischen Symptome Herzklopfen nervöse Unruhe bis zum Zittern Schwitzen Glykosurie vermehrter Eiweißzerfall usw

Diese Nachteile waren es welche zu Anfang die Schilddrüsenpräparate in Mißkredit gebracht haben weil die Laienwelt sich damals auf sie stürzte und sie z T in viel zu großen Mengen konsumierte Bei älteren Ärzten die diese Schädigungen miterlebten besteht auch heute vielfach eine große Scheu vor diesem Mittel Auch manche jüngere Kliniker sind sehr zurückhaltend So will EVANS (Z) Schilddrüsenpräparate nur bei Fettsucht mit Stoffwechselsenkungen geben und warnt vor Verwendung bei Kindern vor allem Mädchen besonders in der Pubertätszeit wegen der Rückwirkung auf die Keimdrüsen Eine zu starke Einschränkung der Indikationen scheint mir aber unbegründet Richtig dosiert haben wir hier eine Substanz von höchster Wirksamkeit vor uns die für die Behandlung Fettsüchtiger in vielen Fällen nicht mehr entbehrt werden kann auch wegen seiner günstigen Wirkungen auf den Wasserhaushalt Ich halte es auch nicht für richtig sie nur wie v NOORDEN es will für die sogenannte endogene Fettsucht zu reservieren wenn sie da sicher auch am meisten angebracht und am sichersten wirkt Da die Grenzen zwischen exogener und endogener Form durchaus fließend sind eignen sich m E alle Fälle von Fettsucht dafür sofern eine gewissenhaft durchgeführte richtige diätetische und Übungsbehandlung allein nicht Genügendes erreicht

Mir hat sich für schwere Fälle am besten folgende an und abschwellende Behandlung bewährt

1	Woche	1mal täglich 0 3 Thyreoidin Merck oder anderes Präparat (oder 3mal 0 1 g)
2		2
3		3
3		3
4		3
5		2
6		1
7 u 8		Pause wenn nötig dann wie vorher auf und absteigend weitergeben

v ROMBERG empfahl eine stoßweise Behandlung (3—6×0 3 Thyreoidin) einen Tag um thyreotoxische Erscheinungen zu vermeiden Die Erfahrung zeigt daß je schwerer die Fettsucht ist um so größere Dosen vertragen werden können Selbstverständlich müssen die Kranken auf die Möglichkeit und Art unangenehmer Nebenwirkungen (Herzklopfen Tremor sonstiges Zittern Wallungen Schwitzen Neuralgien Migräneanfälle usw) aufmerksam gemacht werden und dann behufs Revision der Verordnungen und Urinkontrolle (Zucker) sich wieder beim

Arzte einfinden Unter diesen Kautelen kann aber meines Erachtens kein Schaden angerichtet werden Allerdings ist es richtig daß nicht in allen Fallen von Fettsucht eine Steigerung des Umsatzes mit Thyreoideapraparaten bewirkt wird Das hat schon MAGNUS LEVY gezeigt Zum Teil waren auch die Untersuchungen nicht zweckmaßig angelegt

Eine besondere Frage ist ob bei Thyreoidinbehandlung eine Anderung der diatetischen Vorschriften vorgenommen werden soll v NOORDEN (Z) rat von gleichzeitiger Nahrungsbeschrankung ab da sonst die N Verluste des Korpers zu groß werden UMBER (Z) und LICHTWITZ (Z) nehmen einen vermittelnden Standpunkt ein indem sie eine nur maßige calorische Einschrankung mit mindestens 100 g Eiweiß bis auf $^2/_3$ des Bedarfs gestatten Ich beurteile die Eiweißverluste wie schon oben erwahnt wesentlich anders und rate in schweren Fallen stets dazu die Unterernahrung sowohl bei der initialen wie bei der Dauerdiat wenn moglich in voller Starke mit dem Thyreoidin zu kombinieren Tut man das nicht so beraubt man sich aller Erfolge dieser kombinierten Behandlung Was hat es fur einen Zweck so viel Calorien wieder zuzulegen wie das Thyreoidin gunstigstenfalls mehr zersetzt! Es kommt das einem Verzichte auf eine wirksame Behandlung gleich Gewiß wird nicht in allen Fallen die Kombinationstherapie in ihrer vollen Starke auf die Dauer durchfuhrbar sein Da sie aber nur unter arztlicher Aufsicht durchgefuhrt werden soll so besteht beim Auftreten von Beschwerden jederzeit die Moglichkeit nach der einen oder anderen Seite Abanderungen vorzunehmen Eine Sonderfrage ist ob Kranke mit Thyreoidin Behandlung und starker Nahrungseinschrankung ins Bett gehoren Ich bin im allgemeinen dagegen doch muß von Fall zu Fall entschieden worden Kranke ohne Beschwerden konnen meines Erachtens sogar ihrem Berufe nachgehen wenn er keine starkeren korperlichen Leistungen erfordert

Da Fettsucht auch hypophysaren und ovariellen Ursprungs sein kann lag es nahe in entsprechenden Fallen auch die Hormone dieser Inkretdrusen therapeutisch heranzuziehen KESTNER u Mitarb vertraten den Standpunkt daß fur die dynamische Wirkung der Nahrung die Hypophyse wichtiger sei als die Schilddruse In diesem Sinne sprach auch eine Umsatzsteigerung durch *Hypophysenpraparate* Die Richtigkeit dieser Vorstellungen ist vielfach bestritten worden vor allem von BIEDL Gleichwohl ist zugegeben daß Hypophysenpraparate (Pituitrin Hypophysin Pituglandol Hyphibion Anteron usw) in einzelnen Fallen allerdings stoffwechselsteigernd wirken Daher kombiniere ich ahnlich wie auch LICHTWITZ (Z) in Fallen in denen auch die kombinierte Diat Thyreoidintherapie nicht genugend weiterfuhrt diese mit Hypophysenpraparaten und glaube dadurch manchmal weiter gekommen zu sein

Die Bedeutung der *Ovarien* fur den Gesamtstoffwechsel und die Genese der klimakterischen Fettsucht ist uber jeden Zweifel erhaben Es fehlt auch nicht an Praparaten die die wirksame Substanz der Keimdrusen enthalten sollen Die Technik ist aber hier anscheinend noch weit zuruck gegenuber den Fortschritten bei anderen Inkretdrusen Stoffwechselsteigerungen sind fur einzelne Praparate wie Biovar Oophorin Luteoglandol Ovowop Cyren B und B forte sowie andere weibliche und mannliche Sexualhormone in einzelnen Fallen beschrieben Ein sicheres Urteil fur die Wirkungsweise bei Fettsuchtigen vermochte ich weder aus eigener Beobachtung noch aus der Literatur zu gewinnen Es hat mich das aber nicht abgehalten bei schwerer Kastrationsfettsucht auch von diesen Hormonen neben den anderen beiden Gebrauch zu machen Sehr zweckmaßig scheint das Progynon (Schering) und das Cyren in hoher Dosierung zu sein

Daruber hinaus gibt es auch Kombinationspraparate welche mehrere wirksame Hormone zusammen enthalten wie das *Lipolysin* das *Lepthormon* und *Incretan* In einzelnen Fallen hatte auch ich den Eindruck daß man mit

Kombinationen weiterkommt als mit Thyreoideapräparaten allein doch wird sich das im Einzelfalle oft schwer exakt beweisen lassen

Das Bedenken von LICHTWITZ daß fertige Kombinationspräparate dem Arzte die Initiative aus der Hand nehmen hat eine gewisse Berechtigung Für ernster halte ich angesichts der traurigen Erfahrungen von TRENDELENBURG und JANSSEN mit der Wirksamkeit der Hormonpräparate des Handels den Einwand daß bei den Mischpräparaten schwer zu entscheiden ist ob sie die einzelnen Hormone wirklich in optimal wirksamer Form enthalten

ββ) Anderweitige medikamentöse Therapie

Die Verwendung nicht hormonaler Substanzen in der Therapie der Fettsucht steht an Bedeutung weit hinter derjenigen des Thyreoidins und der anderen Inkrete zurück Selbst im günstigsten Falle sind die Wirkungen viel schwächer und unsicherer

An erster Stelle ist das *Jod* zu erwähnen Schon alte chinesische Ärzte verordneten jodhaltige Drogen als Entfettungsmittel erst recht war es seit der Entdeckung des reinen Metalls durch COURTOIS (1811) der Fall Nach unzähligen klinischen Erfahrungen kann es auch keinem Zweifel unterliegen daß bei einzelnen Fettsüchtigen große und lange genommene Joddosen zur Abmagerung führen Es fragt sich nur wie das zustande kommt Zunächst konnte man an eine oxydationssteigernde Wirkung denken Schon ältere Versuche von MAGNUS LEVY fanden keinen Einfluß bei normalen Menschen Zu Stoffwechselsteigerungen kommt es anscheinend nur dann wenn kleine Strumen vorhanden sind dann scheinen sie auch die Regel zu sein Diese Tatsache steht in einem gewissen Gegensatz zu den Untersuchungen von PLUMMER und anderen amerikanischen Forschern daß hohe Joddosen die oft sehr beträchtliche Stoffwechselerhöhung bei M BASEDOW herabzusetzen vermögen In Amerika und vielfach auch in Deutschland wird eine energische Jodtherapie geradezu als Vorbereitung für die Operationen von BASEDOW Strumen empfohlen Wir können dies nur bestätigen und vermissen selten ein Absinken (vgl MARK) In Süddeutschland und in der Schweiz sieht man im Gegenteil oft genug eine BASEDOWsche Krankheit unter Jodbehandlung entstehen während nach meinen Rostocker Erfahrungen die Jodempfindlichkeit in Norddeutschland viel geringer ist und nach Mitteilung von PETRÉN und anderen skandinavischen Ärzten in den nordischen Ländern minimal wird Jodstoffwechsel und wirkung einerseits und die regionär verschiedene Schilddrüsenbeschaffenheit andererseits sind so nahe und kompliziert miteinander verknüpft daß hier noch viele Rätsel zu lösen sind Theoretisch und praktisch von Interesse ist das von der Promontawerken in den Handel gebrachte *Jodgorgon* ein Dijodtyrosin das nach HARRINGTON nahe Beziehungen zum Thyroxin hat Hier liegt ein Präparat vor das Jod und Schilddrüsenwirkung in milder Form miteinander kombiniert Nach meinen eigenen Erfahrungen ist es nicht sehr wirksam Die Tatsache daß nur Menschen mit Strumen auf Jod mit Oxydationssteigerungen reagieren spricht dafür daß in diesen Fällen das Jodthyroxin mobilisierend wirkt Es würde also in diesen Fällen letzten Endes eine Autothyreoidintherapie vorliegen Aus diesen Erfahrungen heraus empfehle ich eine vorsichtige Jodtherapie bei Fettsüchtigen mit Struma Unter ärztlicher Kontrolle und bei vernünftigen Kranken lassen sich die Gefahren einer Basedowisierung die nach v NOORDEN (Z) im höheren Alter offenbar größer sind vermeiden Jodpräparate (Jodglidin Jodipin Dijodyl usw) 1—3 Tabletten täglich werden meist gut vertragen Wegen der Verzögerung der Ausscheidung bestehen Kontraindikationen bei Komplikationen mit Nephritis und Schrumpfnieren (v NOORDEN v ROMBERG u a) Stärkere Reizerscheinungen von seiten der Atemwege und der Haut zwingen häufig zur Einstellung der

Jodmedikation während leichte dyspeptische Beschwerden soweit sie vor allem nur den Appetit beeintrachtigen gerne in Kauf genommen werden weil sie die diatetische Therapie die stets mit der Jodbehandlung kombiniert werden sollte erleichtern

Jodhaltig ist auch der zuerst von DUCHESNE DUPARC fur die Fettsuchtbehandlung empfohlene *Blasentang* (Fucus vesiculosus) offenbar ein uraltes Heilmittel das als getrocknetes Pulver oder wäßrig alkoholischer Extrakt gegeben wurde In Verbindung mit Abfuhrmitteln kam er Anfang des Jahrhunderts als Corpulin in den Handel H SALOMON (unter v NOORDEN) beobachtete auch starke Gewichtsabnahmen ohne Veranderung des Ernahrungsregimes Der Gasstoffwechsel war deutlich gesteigert noch mehr der Eiweißumsatz so daß von SALOMON und v NOORDEN die Moglichkeit einer Beimischung von Schilddrusenpraparaten erortert wurde um so mehr als selbst hergestellte Extrakte und das reine Praparat keinen Einfluß zeigten

Ein Entfettungsmittel bedeutet nur dann einen wirklichen Fortschritt wenn entweder im Respirationsversuch seine oxydationssteigernde Wirkung auf Grundumsatz bzw dynamische Wirkung nachgewiesen werden kann oder gezeigt wird daß das bei gleichem diatetischem und motorischem Verhalten konstant gebliebene Gewicht nach Applikation des neuen Mittels absinkt

Auch das *Bor* und seine Derivate sind fur die Therapie der Fettleibigkeit herangezogen worden anscheinend zuerst von C GERHARDT Maßgebend dafur waren altere Tierversuche von TH FORSTER CHITTENDEN und CLES (Lit bei POST) sowie der Nachweis einer Stoffwechselsteigerung durch POST die LOEWY allerdings fur *kastrierte Tiere nicht bestatigen konnte Gunstig ist die abfuhrende Wirkung des* Bor mit ihrer konsekutiven Verminderung der Resorption Obwohl die Bortherapie wegen ihrer theoretischen Grundlagen die allerdings wohl noch weiter vertieft werden mußten in mancher Beziehung recht aussichtsreich erscheint ist sie heute fast in Vergessenheit geraten Ich kenne aus neuerer Zeit nur das Adiposan von dem ich in manchen Fallen Gutes sah hin und wieder allerdings auch sturmische Durchfalle Gunstig ist auch die Beeintrachtigung des Appetits

Zur Unterdruckung des lastigen Hungergefuhls und zur Erzielung einer gewissen Sattigung trotz calorienarmer Nahrung ist von Schering Kahlbaum ein Praparat mit Namen *Dekorpa* eingefuhrt Es ist ein getrockneter Pflanzenschleim mit hoher (bis 0facher) Quellbarkeit Vor der Nahrung in Mengen von 1—? Kaffeeloffeln mit etwas Wasser heruntergeschluckt nimmt es im Magen und Darm ein großes Volumen ein ohne selbst der Verdauung zu unterliegen Es entzieht dem Korper Wasser und ubt ahnlich wie das Regulin eine geringe laxierende Wirkung aus FISCHL berichtete uber gute Erfolge Auch die an unserer Klinik gemachten Erfahrungen waren manchmal durchaus gunstig so daß Dekorpa da wo starkes Hungergefuhl die Durchfuhrung von Unterernahrungskurven erschwert empfohlen werden kann Manchmal treten allerdings unangenehme Druckgefuhle im Abdomen auf Selbstverstandlich kommt dem Medikamente keinerlei direkte Wirkung auf den Fetthaushalt zu Auf einem ahnlichen Prinzipe beruht das heute fur die Behandlung der Fettsucht stark angepriesene Praparat *Kom* a (Chem pharmakologische Fabrik Much in Bad Soden)

Ein weiteres besonders wertvolles Unterstutzungsmittel bei der Diat ist wegen seiner außerordentlich starken Wirkung auf Wasser und Salzhaushalt *Novasurol* bzw *Salyrgan* eine komplexe Hg Verbindung des salicylallylamidoessigsauren *Natriums die in 10%iger steriler Losung in Ampullen in den Handel* kommt Die diuretische selbst dem Thyreoidin uberlegene Wirkung die er Mittel insbesondere des Salyrgans ist so groß daß sie in der Regel schon nach intravenoser oder intramuskularer Injektion von 1 cm³ selbst beim Gesunden im Wasserungleichgewicht eintritt Erst recht groß sind die Erfolge bei Herzinsuffizienz ja selbst bei Ergussen die wie Ascites und Exudate der großen Korperhohlen nicht auf Stauungen beruhen kann die Diurese mehrere Liter betragen Auch bei Fettleibigen sieht man die besten Wirkungen aber auch in anderen Fallen sind

wie EPPINGER zuerst gezeigt hat und ich bestatigen kann die Gewichtsabnahmen oft sehr erheblich zumal wenn an den Tagen noch eine besondere Wasser und Salzzufuhreinschrankung vorgenommen wird Ein Nachteil ist nur daß sofern letztere Bedingungen nicht noch an den folgenden Tagen weiter eingehalten werden die Gewichtsverluste sich oft rasch wieder ausgleichen

Der Mechanismus der oft verbluffenden Diurese ist noch nicht klar Wahrend NONNENBRUCH in erster Linie an Verschiebungen im Kochsalzhaushalt denkt verlegen SAXL u HEILIG den Hauptangriffspunkt in die Gewebe Die Salyrgan bzw Novasurolwirkung kann noch verstarkt werden durch Zusatz von Decholin (1—2 cm^3) und Ansauerung des Organismus am besten durch Gelamon (mehrfach taglich 1 Tablette) oder durch Ammonchlorid zweckmaßig schon an den Vortagen Auch eine orale Verwendung (1—2 g) ist moglich aber weniger wirksam Bemerkenswert ist in diesem Zusammenhange der Nachweis antidiuretischer Substanzen im Serum Fettleibiger bei der Mangelfettsucht von BANSI BANSI empfahl kurzlich *Diathen (Sepdelen Werke Hamburg 3 × tagl 1 Teeloffel)* fur die Behandlung der Hydrofettsucht Auch andere Autoren fanden gunstige Wirkungen Ich selbst hatte fast nur Versager

Im Anschlusse an diese schon alteren Diuretica sei noch ein neueres (1949) erwahnt das *Natrantelat* der Chem Fabrik von Siegmund & Co Berlin Mariendorf Es besteht aus 14 g polystyrolsulfosaurem Ammonium und 4 g polystyrolsulfosaurem Kalium und 2 g Methylcellulose pro dosi Es ist ein metallfarbenes geschmackloses Pulver das in Mengen von taglich 2—3 × 20 g 6—8 Tage hintereinander oral gegeben stark Natrium entziehend wirkt und dadurch Ödem ausscheidend (Übersichtsreferat mit Lit bei H HERKEN u M WOLF) Es ist unloslich und unresorbierbar und wirkt auf den Kationenaustausch im Verdauungstrakt Wenn es auch in erster Linie bei Ödemen der verschiedensten Art (kardialen nephrotischen und portalen Stauungen) mit gutem Erfolge verwandt wird so wirkt es doch auch wie ich mich in einem sehr eindrucksvollen Falle einer Adipositas gravissima (195 kg) uberzeugen konnte auch bei Fettsuchtigen ohne ausgesprochene Ödeme außerordentlich stark diuretisch

Nebenwirkungen bestehen nicht doch ist bei Diabetes und Nierenkrankheiten eine gewisse Vorsicht geboten Nachteile sind der sehr hohe Preis und die Notwendigkeit die Pulver stets frisch von der Fabrik zu beziehen

Schließlich seien noch 2 neuere eine Zeitlang vor allem in Amerika angewandte Mittel gegen Fettsucht erwahnt das Dinitrobenzol und das Benzedrin [Eingehende Literatur vor allem bei FELLINGER (Z)]

Schon 1885 wurde von CASENEUVE und LÉPINE der stoffwechselsteigernde Effekt von *Dinitrokorpern* festgestellt 1932 haben MAGNE u *Mitarb* sie experimentell und pharmakologisch naher untersucht Bei Tieren lassen sich damit Temperaturen bis 45° und Stoffwechselsteigerungen bis zum 7fachen der Norm erzielen TAINTER CUTTING u Mitarb in Amerika und gleichzeitig DODDS u Mitarb in England haben dann diese Dinitrokorper (1935) in die Therapie besonders hartnackiger Falle von Fettsucht eingefuhrt Die amerikanischen Autoren gaben bei 113 Fettsuchtigen 3—5 mg/kg und Tag oral und sahen dabei Gewichtsverluste von 0 1—1 5 kg in der Woche Sie beobachteten bereits schadliche Nebenwirkungen so daß bei 9 Kranken die Behandlung abgebrochen werden mußte aber auch viele von den ubrigen klagten uber Hitzegefuhl Schweiß Exantheme Geschmacksstorungen usw Nach DODDS u Mitarb ist das Dinitroorthokresol (methyliertes Dinitrophenol) noch wirksamer hinsichtlich seiner Stoffwechselsteigerung aber ebenso giftig Es entwickelte sich vor allem in den angelsachsischen Landern sehr rasch eine große Literatur uber die Frage der Verwendung bei Fettsuchtigen [Naheres bei FELLINGER (Z)] Die Stoffwechselsteigerung konnte allgemein bestatigt werden Das gilt auch fur unsere eigenen Beobachtungen auch Gewichtsabnahmen wurden nur

selten vermißt aber der Preis der bezahlt werden mußte war viel zu hoch Die Nebenwirkungen waren bei einem erheblichen Bruchteile der Kranken so schwer daß die anfängliche Begeisterung bald abklang Die schädlichen Wirkungen bestehen vor allem in Hauterkrankungen besonders Urticaria und Exanthemen Ernster zu nehmen sind Agranulocytose Nierenreizerscheinungen Kataraktbildung Ohrkomplikationen und selbst vollkommene Erblindung Auch Todesfälle meist durch Überdosierung wurden beschrieben Bei der Sektion fanden sich Fragmentationen des Herzmuskels Lungenödem Degenerationen an Leber Niere und Nervensystem

Wenn alle diese schweren Erscheinungen auch nur in einem kleinen Bruchteil der Fälle auftraten so nahmen die ablehnenden Stimmen (z B STAUB und POST) doch so zu daß das ehemalige Reichsgesundheitsamt die Verwendung der Dinitrophenolpräparate durch praktische Ärzte verbot und sie auf die Kliniken beschränkte

Wir haben nur in wenigen Fällen von dem Mittel Gebrauch gemacht erhebliche Stoffwechselsteigerungen manchmal mit Fieber und gute Gewichtsabnahmen und keine Schädigung gesehen meist allerdings ein ausgesprochenes Krankheitsgefühl Angesichts der anderweitig beschriebenen *Gefahren* habe ich mich aber nicht entschließen können diese Medikamentation auf eine größere Anzahl von Kranken auszudehnen

Auch in Amerika ist man weitgehend von der an sich meist wirksamen aber doch sehr gefährlichen Therapie abgekommen wie auch EVANS (Z) in seiner neuesten Darstellung (1947) der Fettsucht ausdrücklich feststellt Auch FELLINGER (Z) RYNEARSON u GASTINEAU (Z) warnen davor NEWBURGH (Z) erwähnt es überhaupt nicht

γγ) Benzedrin (Amphetamin)

NATHANSON DAVIDOFF u REIFENSTEIN sowie ULRICH beobachteten zuerst (1937) mehr als Zufallsbefund eine Gewichtsabnahme durch Benzedrin bei Nichtfettsüchtigen LESSES und MYERSON verwandten 1938 diese Droge zuerst in der Behandlung der Fettsucht Dies β Aminopropylbenzen gehört zu den sogenannten sympathicommimetischen Stoffen mit zentralerregender Wirkung Es steht einerseits dem Ephedrin das eine OH Gruppe enthält andererseits dem Pervitin chemisch nahe Ein deutsches Präparat ist das *Elastonon* von *Mahlo* ein β Phenylisopropylamin Die tägliche Dosis (10—30 mg oral als Benzedrinsulfat) muß länger gegeben werden Aus Amerika liegt bereits eine große Menge von guten Erfahrungen vor [Lit bei HARRIS u SEADLE sowie RYNEARSON u GASTINEAU (Z)] Über günstige Wirkungen hinsichtlich Appetitverringerung und Körpergewichtsabnahme berichten auch FELLINGER und LACHNIT Es unterliegt keinem Zweifel daß es in vielen Fällen zu erheblichen Gewichtseinbußen bis zu 1 5 kg und mehr wöchentlich kommen kann Die Ursache ist in erster Linie eine Appetitlosigkeit mit Nachlassen von Magentonus und Darmperistaltik Gibt man bei Menschen oder Tieren (experimentelle Untersuchungen vor allem bei HARRIS u SEADLE u Mitarb) forciert die gleiche Nahrung weiter so bleiben die Gewichtsverluste in der Regel aus Es sind zwar auch mäßige Grundumsatzsteigerungen bis maximal + 14 % und hin und wieder auch geringe diuretische Effekte beschrieben sie haben aber wenn überhaupt nur eine sehr untergeordnete Bedeutung Der zentrale Angriffspunkt ist wahrscheinlich ein doppelter einmal am Hypothalamus mit seinem Hungerzentrum und ferner wahrscheinlich kortikal (bewußter Appetitmangel) Die Wirkung läßt gewöhnlich nach den ersten Tagen schon allmählich nach Ähnlich wie bei den Dinitrophenolen wich auch bei dem Benzedin schon bald der anfängliche Optimismus einer weitgehenden Skepsis ja Ablehnung

Über ein besonders großes Krankengut von 1200 genau beobachteten Fällen verfügt KALB Er kommt zu dem Schlusse daß diese Therapie wenig wirksam und

sogar gefährlich ist Es stellen sich ziemlich regelmäßig nervöse Erregungszustand (Euphorie Submanie unter Umständen Übelkeit und Erbrechen) häufig Puls- und Blutdrucksteigerung und motorische Unruhe ein Einmal ist auch aplastische Anämie beobachtet worden Die Hauptgefahr aber ist da es sich um eine chronische Behandlung handelt genau wie bei dem chemisch fast identischen Pervitin die Sucht (FRIEDENBERG) Sie ist um so größer als Fortlassen des wochenlang gebrauchten Mittels meist Elendgefühl und Depression erzeugt Dieser Nachteil ist so groß und so oft beobachtet daß man lieber auf diese Form der Therapie verzichten soll EICHHOLZ warnt mit Recht dringend davor diese Präparate Kranken in die Hand zu geben Auch EVANS (Z) ist ein ausgesprochener Gegner dieser Behandlung RYNEARSON u GASTINEAU (Z) raten zu großer Vorsicht In den letzten Jahren in denen die Fettsucht immer mehr überhand nahm sind mehrere neue Präparate in den Handel gekommen die dazu dienen sollen den Hunger nicht aufkommen zu lassen oder ein frühzeitiges Sättigung gefühl zu erzeugen [Zusammenfassung und Lit bei HOCHREIN u SCHLEICHER (Z 19..)]

Es sind das vor allem Preludin ein Oxazinabkömmling der nach BERNECKE BLECKMANN SALUS LACHNIT u HOFER RIES (1956) u a in Mengen von 2—3 mg täglich den Appetit herab etzt und die körperliche Aktivität steigert *Pesomin* ein Hydantoinabkömmling (JANZ u BAHNER R KOHLER u H LEUPOLD 1956) *Lencipon* (SÜTTINGER u a) *Lentin* (Cyclohexylpropylmethylamin) in Mengen von 2—3 g mal 0 15 mg [I B BURNETT u S M GUNDESSEN SCHETTLER u SCHWIECK MUTING (1956) u a] und *Eupond* ein Mischpräparat aus Abführmitteln Atropin Theobromin und anderen Stoffen

Am besten hat sich wohl das am meisten angewandte und daher am besten studierte Preludin der Firma Böhringer Ingelheim bewährt Auch ich sah in einigen Fällen Gutes im anderen Versager

Schädliche Nebenwirkungen die manchmal auftreten können habe ich nicht beobachtet

Ein endgültiges Urteil über Wirkungen dieser neuen Mittel läßt sich heute m E noch nicht abgeben

δδ) Die Proteinkörpertherapie

In der Ära der Proteinkörpertherapie die ebenso leidenschaftlich empfohlen wie bekämpft wurde war es selbstverständlich daß auch von dieser Seite her Waffen zur Bekämpfung der Fettsucht herangeholt worden sind Unabhängig voneinander haben R SCHMIDT (Prag) und ZIMMER (unter BIER) sie empfohlen und zwar meist in Kombination mit dem Thyreoidin Der Heilfaktor soll nach R SCHMIDT das Fieber mit einer Steigerung der vitalen Funktionen wahrscheinlich auch bei den Inkretorganen sein wozu vielleicht noch eine gewisse *Sensibilisierung für die* zugeführte Schilddrüsensubstanz käme Er empfahl sterile Milchinjektionen (4—7 cm³ intragluteal) 2—3 mal wöchentlich 3 Monate hindurch Temperaturanstiege oder lokale Reizerscheinungen waren gering oder fehlten ganz Als Proteinkörper kommt nach LORANT auch das *Hypertherman* in Betracht ein Milcheiweißkörper mit einem abgetöteten Colistamm (Mengen ½—5 cm³ subcutan jeden 2—4 Tag) ZIMMER verwandte als Reizkörper Natrencasein (0 2—1 0 cm³ 2 mal wöchentlich) oder kolloidale Kohle Terpentin Ameisensäurepräparate kolloidale Siliciumsalze usw) Am sichersten wirksam und fein abstufbar ist das *Pyrifer* (Eiweißstoffe aus apathogenen Colistämmen) das ich allen anderen erheblich vorziehen möchte Um einen Schüttelfrost mit seinen unangenehmen Nebenerscheinungen zu vermeiden kommen *vor allem zu Anfang* nur die schwächeren Dosen in Betracht Komplizierende Herzkrankheiten und Hypertonien bilden eine strenge Kontraindikation

UMBER (Z) berichtet über wechselnde Resultate der Proteinkörpertherapie zum Teil sehr stürmische Reaktionen besonders bei Hyperthermen. Das Gewicht sank in den letzteren Fällen fast stets ab, stieg aber hinterher meist wieder auf den Ausgangswert. So empfiehlt er, nur in ganz hartnäckigen Fällen von endogener Fettsucht bei gleichzeitiger starker Calorieneinschränkung mit der Proteinkörpertherapie einen Versuch zu machen. In die Gruppe der Reizstoffe gehört wohl auch das von KAUFMANN empfohlene *Leptynol*, eine kolloidale Palladiumlösung. UMBER (Z) sah keinerlei Erfolge und riet wegen unangenehmer Nebeneinwirkungen dringend davon ab.

Außer den genannten Substanzen gibt es noch eine Fülle von sogenannten Entfettungsmitteln bekannter und unbekannter Zusammensetzung. Zum Teil sind es nur Kombinationen von Abführmitteln. ZERNICK, KUHN u. UMBER (Z) bringen eine lange Liste. Die harmlosen davon sind freigegeben, die Drastica enthaltenden sind nur gegen ärztliches Rezept zu beziehen. Einwandfreie günstige Wirkungen sind von zuverlässiger Seite nie beschrieben, dafür oft sehr unangenehme Nebenerscheinungen. Arzt und Patient sollten daher lieber prinzipiell auf die Verschreibung bzw. Anwendung solcher Mixta composita verzichten.

εε) *Psychotherapie*

Einer Sonderbesprechung bedarf schließlich noch die Psychotherapie der Fettleibigen, denn die Adipositas ist auch ein psychosomatisches Problem. Welche große Rolle psychische Faktoren bei der Entstehung dieser Krankheit spielen, wurde schon erwähnt. FRISK konnte bei 75% seiner 186 Fettleibigen ohne tiefgreifende psychische Analyse eine Beziehung zwischen Übergewicht und psychischen Faktoren feststellen. Ähnliches berichtet FREED. Bei jedem derartigen Kranken ist es notwendig, ihm klarzumachen, wie eine Fettsucht zustande kommt, wieweit er selbst an ihrer Entstehung schuld hat und welchen Gefahren er entgegengeht, falls er sie nicht bekämpft. Manche leichtsinnigen Kranken muß man vis à vis des Todes stellen und sie immer wieder daran erinnern, daß Fettsüchtige im Durchschnitt viele Jahre früher sterben als gleichaltrige Normale oder Untergewichtige.

Gewöhnlich kommt man mit dieser immer wiederholten einfachen psychischen Anleitung und Behandlung aus. Manchmal aber wird es notwendig sein, eine eingreifendere Psychotherapie, eventuell mit Hypnose und Psychoanalyse einzuleiten.

Selbstverständlich handelt es sich um eine zusätzliche Behandlung, denn stets steht die diätetische im Vordergrunde und kann durch keine andere ersetzt werden.

BRAM hat vor kurzem (1950) über 1000 Fälle von Fettsucht berichtet, die er einer eingehenden längeren kombinierten Diät und Psychotherapie unterzog. Der Glanzerfolg betraf eine 28jährige Patientin, deren Gewicht von 324 auf 130 Pfund absank, wobei sie auch ihre erhebliche arterielle Hypertonie verlor.

Auch FRISK berichtete über sehr günstige Erfolge in seinen 186 Fällen. Bemerkenswert ist auch die Abhandlung von M. BLEULER (Psychosomatik der Fettsucht) mit ihren sehr günstigen Resultaten (1952).

δ) *Die Leistungsfähigkeit der internen Therapie*

Die Erfolge der diätetischen Therapie der Fettsucht erlebten wir in den Jahren hochgradiger Unterernährung während und nach den beiden Weltkriegen in höchst eindrucksvoller Weise bei allen Adipösen, die gezwungen waren, ganz oder fast ganz von den rationierten Lebensmitteln zu leben. Die Fettleibigkeit ist damals weitgehend verschwunden. Wir fanden sie fast nur noch da, wo die Ernährungsverhältnisse noch einigermaßen normal geblieben sind, d. h. auf dem Lande bei den Selbstversorgern. Übriggeblieben waren im wesentlichen sonst nur noch gewisse besonders hartnäckige Formen endogener Genese. Die Not der

Tabelle 71. *Gewichtsstillstand trotz rigorosester diätetisch-medikamentös-physikalischer Behandlung bei hochgradiger Fettsucht (17 J.)*

Datum 1936	Körpergewicht (nackt) kg	Brutto-Calorien-Zufuhr	Gesamtgewicht d. Nahrung g	Extra-flüssigkeit ccm	Urinmenge ccm	Spez. Gewicht	Medikament. Therapie	Bemerkungen
2.—3. VII	155,01 am Anfang des Tages	544	280	400	300	1032	3 mg Thyroxin	Kost ganz salzarm etwa 4 g
3.—4. VII	155,0	861	350	300	250	1032	6 mg	
4.—5. VII	155,2	971	400	600	200	1033	6 mg	
5.—6. VII	155,2	565	450	600	900	1010	6 mg; 1,0 Salyrgan intramuskulär	
6.—7. VII	154,8	607	550	600	300	1027	8 mg Thyroxin; 1,4 l Apenta	
7.—8. VII	155,5	591	550	600	600	1013	8 mg Thyroxin; 4 g Natr. salicyl.	1 Std. Schwitzkasten
8.—9. VII	155,5	496	500	600	800	1012	8 mg Thyroxin; 1,0 Salyrgan intramuskulär	desgl.
9.—10. VII	—	669	550	400	400	1019	8 mg Thyroxin	
10.—11. VII	155,6	693	760	400	400	1021	8 mg	
11.—12. VII	155,5	661	510	300	300	1026	8 mg	
12.—13. VII	155,5	605	510	600	1010	1010	8 mg; 4 g Natr. salicyl.; 1,0 Salyrgan intramuskulär	1 Std. Schwitzkasten
13.—14. VII	155,0	475	460	1000	300	1026	8 mg Thyroxin; 4 g Natr. salicyl.	desgl.
14.—15. VII	156,0	6?6	540	400	300	1032	8 mg Thyroxin; 4 g Natr. salicyl.	desgl.
15.—16. VII	155,5	663	510	400	700	1020	8 mg Thyroxin; 1,0 Salyrgan intramuskulär	desgl.
16. VII	155,2	—	—	—	—	—	—	

im Übermaß retinierte Was er wieder erscheinen Das war auch bei der geschil derten Kranken der Fall Sie setzte auch zu Hause mit der ihr eigenen Energie in etwas abgeschwachtem Maße (etwa 800 Cal) die Behandlung fort und nahm in den nachsten Wochen noch weitere 3 kg ab Eine plotzliche Verschlechterung ihrer wirtschaftlichen Lage zwang sie dann die teuere Thyreoidin und Salyrgan Kur abzubrechen und nur die diateinschrankende Wirkung beizubehalten mit dem Erfolge daß sie zunachst wenigstens nicht wieder zunahm Zwei Jahre spater allerdings kam sie mit einer Schwangerschaft im 7 Monat und 195 kg Gewicht wieder in die Klinik

Es ware grundfalsch in derartigen gewiß sehr seltenen Fallen die Behandlung als aussichtlos abzubrechen Wenn eine Abnahme von 20 kg gegenuber 172 kg auch keinen großen Fortschritt bedeutet so bringt das doch meist schon eine sehr erheb liche Erleichterung fur die Kranken Der Arzt darf unter keinen Umstanden die Geduld und Energie verlieren Leider ist das aber sehr oft man kann fast sagen in der Regel der Fall bei den Kranken so daß schließlich die arztlichen Vorschriften nicht mehr eingehalten werden Das ist der Grund warum manche diatetisch medikamentose Entfettungskuren nicht den gewunschten Erfolg haben Es braucht wohl nicht betont zu werden daß es Dauererfolge bei der Fettsucht behandlung nicht gibt Die Gewichtszunahmen sind sofort wieder da sobald die diatetischen Zugel wieder schleifen Sie mussen unter allen Umstanden straff angezogen bleiben

Ob richtig und ohne Beschwerden durchgefuhrte Entfettungskuren nachtrag lich noch Schaden anrichten konnen ist unwahr cheinlich CURSCHMANN hat uber drei Falle von Leukamie berichtet die zeitlich sich an sehr rigorose Entfettungs kuren anschlossen Die Moglichkeit kausaler Beziehungen ist gegeben von einer Wahrscheinlichkeit des Zusammenhanges kann bei der Paritat solcher Falle aber wohl nicht gesprochen werden

η) Die chirurgische Behandlung

Auch chirurgische Maßnahmen sind fur die Behandlung der Fettsucht empfohlen worden Fur große Lipome ist sie auch durchaus am Platze da diese erfahrungs gemaß der internen Therapie ganz besonders schwer zuganglich sind Daruber hinaus gibt es aber auch Fettleibige besonders Frauen die anlaßlich anderer operativer Eingriffe oder ad hoc sich an den besonderen Pradilektionsstellen des Fettansatzes besonders am Bauch subcutanes Fett entfernen lassen Um einen Erfolg zu erzielen mussen schon einige Kilogramm entfernt werden Mehrere Gynakologen haben derartige Operationen ausgefuhrt und uber gute Erfolge be richtet Die Notwendigkeit dazu wird selten gegeben sein Nur bei monstrosen lokalen Fettanhaufungen in der unteren Bauchgegend die wie Schurzen uber die Genitalien herabhangen oder in ahnlichen Fallen nicht lipomatoser Fettsucht ware dazu zu raten

Literatur

1 Zusammenfassende Darstellungen (Z)

ACHARD CH Troubles d s échanges nutr tif o Bd Par s Ma on 19 6 — BAR
BAHNER F Fetts icht un l Magersucht Handb d inn Med VII 9,5 (19,5) — BAR
B RKA ( ) Pre ent status of obesity Problem J Amer Med Assoc 11 Nr 11 1010 (19 1)
B IFL J Innere Sekretion Berlin Wien 19 — PERRMANN C VON D Fettsucht
OPPENHEIMER H ndb d Biochem e 1 Aufl P 1 4 Te l 08 (1910) und z mmen mit
STR BE A H Bd ego (19 7) — BERNHARDT H D e Fett ucht Stuttgart Enke
11 — B UCHARD M ladies par ralentissement de la nutrit on Paris 1891 — Traité
d P th k ral III P ri 1908 — BRUGSCH TH Die Fettsucht in Path u Ther innerer
Kr nkh iten H rau eg on F KRAUS u TH BRUGSCH Bd 1 9 (1919)

Die genitale Fettsucht (Klimakterische Kastrations und Maedenfettsucht)

MEANS J H Ann Int Med 31 1311 (1951)
WAGNER G A 9 Congr f Verdauungs u Stoffw kr (1929)

Die insulare Fettsucht

ALLEN F M J Metabol Res 1 (1923) — ALPERT u BESUGLOW Wien klin Wschr 1928 586 — ASCHNER Klin Wschr 1929 2043 — Z klin Med 1 1 459 (193?)
WILDER R W and others Ann Int Med 6 724 (1932)

Die epirenale Fettsucht

ALPERT L K Bull Soc Pédiatr Paris 1910
BROSTER L P and others The adrenal Cortex and Intersexuality London Chapman and Hall 1938
HARTMAN F A and K A BROWNEL The adrenals Philadelphia 1949

Die cerebrale Fettsucht

BIEDL A Dtsch med Wschr 1922 1630
COCKAYNE E A D KRESTIN and A SORSBY Quart J Med 4 93 (1935)
DAMM G Dtsch med Wschr 1932 1187 — DEUSCH G Dtsch Z Nervenheilk 89 II (1925)
GRAFE E u O GRUNTHAL Klin Wschr 1929 1013 — GRUNTHAL MULHOLLAND u F STRIECK Arch exper Path u Pharmakol 145 53 (1929)
HOESCH Z inn Med 6 5 (1932)
KENNEDY C C Proc Roy Soc Med 44 10 899 (1951)
LAWRENCE R D and MOON Brit ophthalm Rev 2 32 (1866) — LAMBOTTE F Rev internat d Hepatol 3 561 (1953)
REILLY W A and H LISSER Endocrinology (Springfield Ill) 16 337 (193?)
SALUS Med Klin 1934 1160
WALSH TH G J Amer Med Assoc 87 305 (1926) — WEISS H Endokrinologie 1? 435 (1931)

Sonderformen bisher unklarer Genese (Adipositas dolorosa Mangelfettsucht (Lange)) Lipodystrophia (Simons) Wipplekrankheit)

BANSI H W Med Klin 1947 397 — Dtsch med Wschr 1948 548 — BANSI H W u FUHRMANN Klin Wschr 1948 326 358 — BANSI H W Das Hungerödem und andere alimentare Mangelkrankheiten Stuttgart Enke 1949 — BASSLER A Amer J Digest Dis 21 178 (1954) — BERNING H Die Dystrophie Stuttgart Thieme 1949
DERCUM F X Amer J Med Sci 104 592 (1888) — DERCUM BURR and BALLETT Amer J Med Sci 949 (1902)
FRANKE KL u H ARLHEIM Dtsch med Wschr 1948 543
GRAFF E Munch med Wschr 1920 339
KLING D H Arch Surg 34 599 (1937)
PRATT R H and H TESLUK Amer J Med 19 383 (1955) — PRICE T Amer J Med Sci 5 (1909)
SIMONS T Berl klin Wschr 1913 1414 — STIEWE H Forsch u Fortschr H 13,13 (194)
TOSMANN W Klin Wschr 1943 542
VILANT Maladie de Dercum Thèse de Lyon (1901)
WHITE Biochemic J 19 921 (1925)

Einige Besonderheiten der Fettsucht im frühen Kindesalter

BAUER J Med Welt 1923 41
CHRISTIANSEN T Endokrinologie 13 149 (1929) — CZERNY zit bei F BAHNER (Z)
FREJMA M. Obésite insul Thèse de Paris Paris Imprim d Alésia 1932
HAMBURGER F Wien med Wschr 1936 Nr 2
KELLER A. Fortschr Med 45 (1927) 44 (19 9
NOBEL E W KORNFF ONALD u I ere Sekretion u Konstit im Kindesalter Wien Ma
OPITZ H Kinder 549 (1933) Kinderärztl Prax 6 4 6 (1936) — Z Konstitut (1932)

Priesel R u L Frey Fettsucht im Kind alter 15 Beiheft des Arch Kinderheilk ttgart Enke 1938
Pathery F J de Méd et Chir prat (8) (1931)
Schlossmann A Hdb der Kinderh 4 Aufl Bd 1 (1931)

Das Verhalten der einzelnen Organsysteme

Allen Fr J Met biol Res (1923)
Bornenkamp H Verh dtsch Ges inn Med 532 (1929)
Griesbach W E Hdb d norm u path Physiol VI 2 667 (1928)
Hochrein M Münch med Wschr 1936 1048 1931 139 317 — Holboll S A in Wschr 1929 503
Griesbach W F Hdb d norm u path Physiol VI 667 (1928)
Hochrein M Münch med Wschr 1936 1048 1931 1 95 31
Jacoby Berl klin Wschr 189 19
Labbé Boulin M C r Soc Biol (Paris) 109 432 (193) — Leyde F v Z klin Med 1 1889
Marañon G zit nach Strunz Inaug Diss Leipzig 1933
Lrod er S H and H Dennic J Clin Invest 11 789 (193)
Queyrat Gaz H p 0 (1897)
Pommeld Z physik u diät Ther Nr 10 (191) — Pomberg L v Klin Wschr 1977 — Pubner M Die Ernährung im Kindesalter Berlin 190 — Die Gesetze des ergieverbrauchs bei der Ernährung Wien Deuticke 190
Stokes Die Krankheiten des Herzens und der Aorta übersetzt von Lindwurm Würz rg 1855
Weinert A Münch med Wschr (1912) — Wolf A zit bei Pflüger (Z)

Prognose

Dublin L u H H Marks Human biol 159 (1930)
Graff I De Prognose der Fettsucht Dtsch med Wschr 1940 103
Nolen Hymans v d Bergh u S van Heukelom Lebensversicherungsmed zin Berlin 93
Lrebie W E Boston Med and Surg J 188 617 (1923)
Pichter P zit bei C von Noorden (Z) und Lreble (1932)

Prophylaxe und allgemeine Gesichtspunkte

Dublin L u H H Marx Herman Biol 2 159 (1939)
Hochrein M u Schleicher Münch med Wschr 1931 Nr 28
Keys A and B Brozek Body fat in adult man Physiologic Rev 33 4 (1953)
Pennington A W Amer J Dig st Dis 21 65 (1954)

Die diätetische Therapie

Dapper C v Z klin Med 3 11 (1895) — Dujardin Beaumetz zit bei Le Gendre (Z)
Ewald Ther C enw 189
Grafe E Med Klin 193 10
Hedinger C Dt h Arch klin Med 96 3 8 (1909) — Hoffmann F In E v Leydens Hb d Ernährungsther 1 437 (1903)
Jacob Dtsch Arch klin Med 103 1 4 (1911)
Lich L Entfettungskuren Berlin 1901 Kolisch Lehrbuch der diät Ther Wien 904
McLester J Nutrition and Diet 3 ed Philadelphia Saunders 1939
Moritz F Münch med Wschr 1908 Nr 30
Noorden C v u H Salomon Handb d Ernährung Bd 1 1908 Berlin Springer 1920
Rosenfeld Münch med Wschr 1908 1490 — Rosenfeld C Diätkuren Berlin ... eber 19
Salomon H Über Durstkuren in v Noordens Klin Abh S 6 Berlin 190 — Salomon ... v Jaksch Wien klin Wschr 191 18 — Schweninger zit bei Salomon — Strauss H Diätbehandlung innerer Krankheiten Berlin Hirschwald 1912
Zeller H Arch f Physiol 13 (1914)

Die Bewegungstherapie

Atzler E Handb d Arbeitsphysiol S 10 Leipzig 19
Bergonié Acad des scien 19 (1909) — Brer A Klin Wschr 19 3 Nr 4 un 17
Durig A u Grau Biochem Z 48 480 (191)
Evans F A and J M Strang Amer J Med Sci 1 339 (1929)
Gessler H Dtsch Arch klin Med 1 36 (19)

HAUSSLEITER Z exper Path u. Ther 17 413 (1910)
JAQUET u SVENSON Z klin. Med. 41 375 (1900)
MULLER Mein System
PERRIN MATTHIEU L. Obesite Paris Flammarion 1925
SCHREBER Zimmergymnastik — STUVE u LEBER Berl. klin. Wschr 1896 16
WOLF G Fortschr Ther 2 286 (1926)
ZUNTZ N u KATZENSTEIN zit. bei ATZLER

Die Behandlung mit Trink und Badekuren

MATTHES M. Lehrbuch der Hydrother Jena Fischer 1900 — MULLER, O Dtsch. Arch klin Med 74 316
NOORDEN C v u. C v DAPPER In v NOORDENS Handb d. Path. des Stoffw 2 Aufl Bd. 2 505 (1907)
STRIECK, F u GRAUL Unveroffentlichte Versuche
WINTERNITZ O Dtsch Arch klin. Med. 72 258 (1902)

Die Behandlung mit hormonalen Praparaten

ABDERHALDEN E u SCHIFFMANN Pflugers Arch 193 195 198 201 206 (1920—24)
BIEDL, A Verh Ges Verdgskrkh S 39 Wien 1925
ECKSTEIN H u E GRAFE Z f physiol Chem 107 73 (1919) — EICHHOLTZ, F Lehrbuch der Pharmakol 5 Aufl S 70 Berlin u Heidelberg Springer 1947 — EVANS u STRAUB siehe Lit uber Leweguinesther — EWALD Die Erkrankungen der Schilddruse Wien 1909
HARRINGTON CH. K. and G BARGER Biochemic J 21 1 (1927) — HUNT R. Arch Int Med 35 671 (1925)
JANSSEN S Klin. Wschr 1930 1853
KENDALL, E C J Amer Med Assoc 64 2042 (1915) — KESTNER, O LIEBESCHITZ u. SCHADOW Klin Wschr 1926 36
LEICHTENSTERN O Dtsch med Wschr 1894 50
MAGNUS LEVY A In v NOORDENS Handb d Path d Stoffw 2 Aufl. 2 300 (1906) Zusammenfassung
NOORDEN C v Klin Wschr 1926 2
PLUMMER, H and W M BOOTHBY Iowa State Med Soc 14 66 (1924) — PUTNAM, M.C Amer transact 8 (1893)
VON POMBERG E Klin Wschr 1927 1977
SCHITTENHELM A u B EISLER Klin Wschr 1927 70 — STRAUB W Dtsch med. Wschr 1925 4
TRENDELENBURG P Dtsch med. Wschr 1926 Nr 27
YORKE DAVIES Brit med. J vom 7 6 (1894)
WENDELSTADT Dtsch med Wschr 1894 Nr 50

Anderweitige medikamentöse Therapie

BANSI H W u W KAISSEN Klin Wschr 1938 3 8 — BANSI H W Dtsch med Wschr 1934 59 — BERNECKE, K H Med Klin 478 (1934) — BURNETT J B and S M GUNDERSEN New Engl and J Med. 217 499 (1932)
CAZENEUVE et LÉPINE C r Soc Biol (Paris) 101 1167 (1885)
DAVIDOFF E and PEIFENSTEIN J Amer Med Assoc 108 1770 (1937) — DODDS M Nature 132 966 (1933) — Lancet 1933 342 1137 1197 — DUCHESNE DUPARC Gaz Hôp 1862/3
EICHHOLTZ F Lehrbuch d Pharmakologie 5 Aufl Berlin Gottingen Heidelberg Springer 1947 — EPPINGER H Wien klin Wschr 1945 April
FELLINGER K. u V LACHNIT Wien klin Wschr 1930 469 — FISCHL, L. Med. Klin. 1924 13 — FRIEDENBERG S J Amer Med Assoc 114 956 (1940)
GERHARDT C Ther Gegenw 241 (1902)
HARRINGTON CH P Biochemic. J 20 300 (1926) — HARRIS ST and L. M. SEADLE J Amer Med Assoc 134 1468 (1947) — HERKEN H u M. WOLF Klin Wschr 193 02
KALB S W J Med. Soc New Jersey 40 385 (1943) — KÖHLER P u. H LEUPOLD Munch Med Wschr 1936, 60
LACHNIT V u F HOFER Wien. Med Wschr 109 (1930) — LESSE M F and G MYERSON New England J Med 218 119 (1938) — LOEWY A Der respiratorische u d Gesamtumsatz in OPPENHEIMERS Hdb d Biochemie 2 Aufl Bd 6 182 (1926)
MAGNE MAYER et PLANTEFORT Ann. de Physiol. 8, 1 (1932) — MAGNUS LEVY A. Z klin. Med. 60 217 (1906) — MARK, P Unveroffentlichte Untersuchungen. — MUTING D Med. Mschr 9 (1956)

NATHANSON M H J Amer Med Assoc 108 5 8 (1937) — NEVINNY H u STICKEL Med Klin 1934 87 — NONNENBRUCH W Munch med Wschr 1931 40
PFTRÉN Discuss Bemerk auf der Nordwestd Ges f inn Med Hamburg 1936 —
PLUMMER H J Amer Med Assoc 80 1955 (1923)
PIES W Münch Med W chr 19 6 1138 — POMBERG E v Lehrbuch der Krankheiten des Herzens und der Gefäße 3 Aufl Stuttgart Enke 1921 — POST E Arb ksl Gesdh amt 19 (1902) — Z ärztl Fortbild 3 674 (193)
SALOMON H Zbl Stoffw u Verdauungskr 2 205 (1901) — SAXL u HEILIG Ther Gegenw 37 (19 2) — SCHEFFLER H Dt ch med W chr 1936 939 — SCHETTLER G 18 Tag d Dt ch Ges f Verdauungs u Stoffwkr 3—5 X 1955 — SCHWIEGK H 18 Tag d Dt ch Ges f Verdauungs u Stoffwkr 3—5 X 1955 — STAUB H Klin Wschr 1922 185 — SUTTINGER H Med Wschr 19 4 9 33
TAINTER u Mitarb J Pharmacol a Exper Ther 48 410 49 187 (1933) — J Amer Med Assoc 102 1147 (1934) 105 332 (1935)
ULRICH H New Engl J 214 696 (1937)

Protein Korpertherapie

KAUFMANN Munch Med Wschr 1913 10 23 — KUHN O Med Klin 1910 1366
LORANT A Wien Arch inn Med 9 341
SCHMIDT P Ther Gegenw Mai (19 3)
ZERNICK Dtsch Med Wschr 1906 1195 — ZIMMER u SCHULZ Munch med Wschr 1923 7 19 4 95

Psychotherapie

BLEULER M Helvet med Acta Ser A 19 393 (1952) — BRAM J Arch of Pediatr 6 543 (1950)
FREED S C Jl Am r Med Assoc Febr 1947 — FRISK A F Acta med. scand (Stockh) 138 Suppl 239 176 (1950)

Die Leistungsfähigkeit der internen Therapie

CURSCHMANN H Klin Wschr 1927 Nr 6
EVANS F A and J M STRANG Amer J Med Sci 177 339 (1929)
PREBLE W E Bost Med a Surg J 188 617 (1923)
SCHARFF J zit bei FELLINGER (Z) S 14 — SHORT J J J Amer med Assoc 111 2196 (1938)

3 Die Magersucht

a) Einleitung und Einteilung

Die 2 seltenere Gruppe von Erkrankungen des Fettstoffwechsels umfaßt die verschiedenen Formen der Magersucht

Magerkeit ist das Gegenteil von Fettleibigkeit aber die Parallele mit umgekehrten Vorzeichen ist wie auch GLATZEL (Z) feststellt keine vollständige Wahrend die Fettsucht eine isolierte Krankheit des Fettgewebes darstellt ist bei der Abmagerung stets auch das ubrige Korpergewebe mit in den Einschmelzungsprozeß einbezogen da die stets vorliegende Unterernahrung auch die Muskulatur und die parenchymatosen Organe in verschiedem Maße zur Atrophie bringt

Theoretisch ist ein generalisierter isolierter Fettschwund sehr wohl denkbar und zwar auf dem Wege uber das Nervensystem Tatsachlich existieren aber nur umschriebene Fettgewebsatrophien wie die spater noch zu besprechende Lipodystrophie und die Cutis laxa

Magersucht das Pendant zur endogenen Fettsucht ist eine besondere Form der Magerkeit und wie diese stets durch Unterernahrung bedingt Sie ist eine Abmagerung aus endogenen Ursachen d h nicht sekundar bedingt durch Mangel an Nahrungszufuhr oder zehrende Krankheiten wie chronische Infektionen schwere Enteritiden maligne Tumoren schwere Blutkrankheiten Vergiftungen (Arsen Phosphor Morphium Mangan usw) Man konnte auch von einer primaren Mager

keit sprechen doch haftet dieser Ausdruck zu sehr an der Oberflache weil die Abmagerung stets etwas Sekundares ist und die zugrunde li genden Storu n uns heute zum großten Teile bekannt sind

Um die Magersucht unter den Ernahrungsanomalien anderer Genese aber gleichen Effektes scharfer herauszuheben ist der Begriff endogen enger zu fassen als es gewohnlich geschieht Es sei darunter lediglich der Einfluß solcher Faktoren verstanden die aufs nachste fur Wachstum und intermediaren Stoffwechsel maß gebend sind also konstitutionelle innersekretorische und nervose Einwirkungen.

Ebenso wie die endogene Fettsucht im klinischen Bilde vielfach durch ein auf fallendes Mißverhaltnis zwischen Nahrungsaufnahme und Gewicht ansatz cha rakterisiert ist kontrastieren bei manchen Formen der endogenen Magerkeit Große der Nahrungsaufnahme und Mangel des Ansatzes sehr stark

Diese letzteren Beobachtungen durfen uns aber nicht daruber hinwegtauschen daß ebenso wie eine Fettsucht nur durch positive Energiebilanz zustande kommt die Magersucht ebenso wie jede andere Form der Abmagerung auf die Dauer nur durch ein Defizit der Einnahmen gegenuber den Ausgaben des Organismus be dingt ist

Fur kurzere Zeiten konnen allerdings was die Gewichtsverhaltnisse betrifft ganz analog wie bei der Fettsucht auch hier mit entgegengesetztem Vorzeichen Anderungen im Wasserhaushalt in diesem Falle starke Wasserabgaben die Gewichtskurve entscheidend beeinflussen

Bei der Forschung uber die Genese der Magersucht gilt es in erster Linie den negativen Betrag der Stoffwechselbilanz zu ermeren Alle die Faktoren welche bei der Fettsucht analysiert wurden mussen hier auf ein entgegengesetztes Ver halten hin gepruft werden

Nichts spricht nach unserer gegenwartigen Kenntnis fur eine nervo e Fehl steuerung des Fettgewebes im allgemeinen oder eine lipodystrophische Tendenz des Gesamtorganismus etwa in dem Sinne daß das Fettgewebe erschwerter ge bildet oder leichter eingeschmolzen wird als in der Norm Beides sind Mo lich keiten aber vorlaufig fehlt abgesehen von Lokalprozessen jeder Anhalt fur ihre Realisierung

Lauter und Terhedebrugge haben eingehende Untersuchungen uber die *Unterhautfettverteilung* bei Magerkeit und Magersucht angestellt Sie kommen zu dem Resultate daß strenggultige Formen sich nicht aufstellen lassen Jeder Fall von Magerkeit und Abmagerung zeigt in bezug auf seinen Fettschwund einen anderen Verlauf Bei Jugendlichen schwindet gewohnlich das Bauchfett zu r t wahrend die Leute in hoheren Lebensjahren bei der Abmagerung mehr an Ober schenkel Gesaß und Nates Fett einbußen Im allgemeinen schwinden die s arksten Fettablagerungen auch am starksten

Bezuglich des klinischen Bildes der allgemeinen Abmagerung sei auf das dies bezugliche Kapitel der Unterernahrung S 197 u ff verwiesen

Was dort uber die gewohnliche Magerkeit gesagt wurde gilt im Prinzip auch fur die Magersucht

Die *Einteilung* der Magersucht ist ahnlich umstritten wie die der endogenen Fett sucht Vor allem Thannhauser (Z) hat sich sehr darum bemuht und meint daß es moglich sei aus dem Typus der Patienten und den Begleitsymptomen eine Klassifizierung nach der Atiologie zu geben

Er unterscheidet

1 Eine thyreogene Form

2 Eine hypophysare Form die er wieder in 3 Unterformen Magerkeit mit hypophysarem Hochwuchs Magerkeit mit genital hypophysaren Zeichen und atrophische Form der hypophysaren Form unterteilt

3 Magersucht mit epirenalen hypogenitalen Zügen
4 Cerebrale Magerkeit
5 Neurale Magerkeit
6 Konstitutionelle Magersucht unklarer Genese
7 Lipodystrophia progressa
8 Lipatrophia circumscripta

Betrachtet man seine für die einzelnen Formen als charakteristisch angegebenen Bilder so zeigen nur die Gruppen 1 3 6 und 7 besondere Züge Die 2 Form ist gegenüber den anderen wenn man vom Hochwuchs absieht auch kaum unter schieden Erst recht gilt das für die einzelnen Unterformen Die meines Erachtens häufigste Form der primären Anorexie fehlt merkwürdigerwei e ganz

Die Stoffwechseluntersuchungen führen differentialdiagnostisch kaum weiter Nur die thyreogene Form (M BASEDOWI) ist durch ihre Stoffwechselsteigerung die hypophysare Kachexie durch ihre Umsatz enkung deutlich markiert GLATZEL (Z) verzichtet auf eine systematische Einteilung und die Aufstellung von Typen Er stellt nur die wichtigsten Formen heraus Er rechnet dazu auch die Abmagerung bei malignen Tumoren und anderen zehrenden Krankheiten Vergiftungen usw was mir nicht berechtigt erscheint

FEUCHTINGER (Z) unterscheidet im wesentlichen thyreogene epirenale und diencephal hypophysare Magersucht zu der er merkwürdigerweise auch die primäre psychisch bedingte Anorexie die er als Postpubertätsmagersucht auffaßt rechnet Das Erstere hatte nur insofern eine Berechtigung als das Zentrum für Hunger und Sättigung mit großter Wahrscheinlichkeit im Zwischenhirn gelegen ist Die Beschränkung auf die Postpubertat ist unberechtigt da Frauen jeden Alters davon betroffen sein können

Folgende Einteilung die weitgehend der für die Fettsucht entspricht scheint mir unseren gegenwärtigen Kenntnissen von der Magersucht am besten Rechnung zu tragen obwohl sie weder endgültig noch ideal ist

I Magersucht infolge primärer nicht endokriner Anorexie
II Die endokrine Magersucht
 a) Magersucht thyreogener Genese
 b) epirenaler
 c) insulärer
 d) hypophysärer
 α) Die hypophysäre Kachexie (M SIMMONDS)
 β) Hypophysäre nicht zu Kachexie führende Magersucht
 γ) Postpartuale Magersucht (CURSCHMANN)
III Cerebrale und neurale Magersucht
IV Konstitutionelle Magersucht unklarer Genese
V Formen circumscripter Magersucht
 a) Lipodystrophia progressiva (SIMONS)
 b) Lipotrophia circumscripta (CUTIS LAXA)

b) Klinische Erscheinungsformen

α) Magersucht infolge primärer nicht endokriner Anorexie

Diese zuerst 1868 von GOLL [zit bei ESCAMILLA (Z)] beschriebene und dann von FALTA (Z) näher charakterisierte Gruppe stellt wohl das großte Kontingent unter den Magersüchtigen dar Das Charakteristikum ist der *Appetitmangel* Wir haben hier das Gegenstück zu der mit entgegengesetztem Vorzeichen versehenen Appetit störung Fettsüchtiger der Hyperappetenz (v BERGMANN) Bei dem komplizierten

Heilungsmöglichkeit spricht. HENI empfiehlt als Methode der Wahl Percortenimplantationen. Bei einer seiner Kranken, einer 36jährigen Frau, vermochte er dabei das Körpergewicht von 21,8 kg (bei 1,64 m Größe) schließlich auf 54,5 kg(!) zu steigern. Zu erwähnen wäre schließlich noch, daß ROSSIER u. Mitarb. bei der Anorexia mentalis kürzlich (1955) eine Alkalose und Hypokaliämie fanden.

β) Die endokrine Magersucht

Diese Gruppe von Magersüchtigen umfaßt solche Fälle von Abmagerung, die sich als Teilerscheinung oder als Folge einer Krankheit innersekretorischer Drüsen entwickelt. Die Magersucht ist hier nur genetisch, nicht in ihrem Mechanismus von den anderen Formen unterschieden. In den meisten Fällen ist auch die abnorm geringe, durch Appetitstörung bedingte Nahrungsaufnahme die Ursache, wobei der Bedarf sowohl normal wie gesteigert oder sogar herabgesetzt sein kann. Daneben gibt es aber sehr seltene Fälle, in denen trotz hochgradiger Überernährung allein kein Gewichtsansatz zu erzielen ist. Ein sehr eindrucksvolles Beispiel dafür wird später gegeben werden.

Magersucht kann sich bei nahezu sämtlichen innersekretorischen Krankheiten einstellen, zwangsläufig aber meist nur im Endstadium und dann stets durch ein völliges Darniederliegen des Appetits bedingt.

αα) *Thyreogene Magersucht*

Diese Form ist am längsten bekannt, am besten studiert und in ihrem Mechanismus am klarsten. Es handelt sich um den *M. Basedow*. Die gut charakterisierte Krankheit, auf deren klinisches Bild hier nicht näher eingegangen werden kann [vgl. die Darstellungen von FALTA (*Z*), H. ZONDEK (*Z*), BAUER (*Z*), MARX (*Z*), WINKLER u. BANSI (*Z*) u. a.], ist nach der heute am besten gestützten Theorie durch eine Überproduktion von Thyroxin, der wirksamen Substanz der Schilddrüse, bedingt. Thyroxin ist der größte Motor im Stoffwechsel. Seine Injektion bewirkt Oxydationssteigerungen, von denen therapeutisch bei der Behandlung der Fettsucht weitgehend und erfolgreich Gebrauch gemacht wird. Das Hauptcharakteristikum der BASEDOWschen Krankheit oder, wie wir, um seine Abortivformen mit zu umfassen, heute richtiger sagen, des Hyperthyreoidismus ist, von der Umsatzseite her betrachtet, die Stoffwechselsteigerung, die nur ganz ausnahmsweise in unbehandelten Fällen einmal vermißt wird. Fast immer ist sie schon im Grundumsatz faßbar, im Gesamtverbrauch des Tages dürfte sie wohl nie fehlen, da alle stoffwechselsteigernden Faktoren beim Hyperthyreotiker vermehrt wirksam sind.

Während ein großer Teil der Leichtkranken diesen vermehrten Verbrauch des Organismus durch eine gesteigerte Nahrungsaufnahme zu kompensieren vermag, hält in den schweren Fällen in der Regel der Appetit nicht mit dem Bedarf Schritt, und der Organismus muß infolge einer an sich noch normalen, aber für die durch die Krankheit gesteigerten Anforderungen des Körpers ungenügenden Nahrungszufuhr das Caloriendefizit den Beständen des Körpers entnehmen und infolgedessen abmagern. Zu diesen Gewichtsabnahmen braucht es nicht notwendig zu kommen, denn sie bleiben aus oder kehren sich in ihr Gegenteil um, wenn es gelingt, den Appetit zu heben oder die Nahrungszufuhr durch zweckmäßige diätetische Maßnahmen auf die Höhe des Bedarfs oder darüber hinaus zu heben. Die Entstehung der Magerkeit bei dieser Krankheit hat also nichts Problematisches an sich. Die Abmagerung betrifft meist den ganzen Körper. Daneben bestehen die typischen Erscheinungen wie Struma, Exophthalmus, Tremor, Schweiß usw.

ββ) *Epirenale Magersucht*

Auch diese Form der Magersucht bietet dem Verständnis keine Schwierigkeiten. Sie wird hervorgerufen durch den Mangel an Nebennierenrinkretproduktion und

dokumentiert sich klinisch im Bilde der sogenannten ADDISONschen *Krankheit*. Zu einer starkeren Abmagerung kommt es in der Regel erst im letzten Abschnitte der Krankheit wenn mit Zunahme der Adynamie der dyspeptischen insbesondere der intestinalen Erscheinungen der allgemeine Krafteverfall einsetzt Appetitlosigkeit und evtl Durchfalle liegen als Ursache hier klar zutage fur einen vermehrten Stoffbedarf des Organismus spricht nichts im Gegenteil im Endstadium pflegt der Grundumsatz meist herabgesetzt zu sein [Lit bei GRAFE und FALTA (Z)] Die Genese der Abmagerung die zwar sehr haufig aber keineswegs gesetzmaßig eintritt ist keineswegs eindeutig inkretorischer Natur Vielfach laßt sich nicht entscheiden wieweit der die Nebennieren zerstorende Tumor oder gleichzeitig sonst im Korper vorhandene tuberkulose Herde die Ursache sind Trotzdem mochte ich glauben daß es eine Magersucht allein durch Nebenniereninsuffizienz gibt denn ich kenne Falle in denen die tuberkulosen Herde der Nebennieren so klein und so einziges Zeichen einer aktiven spezifischen Erkrankung waren daß es gezwungen erscheint eine gleichzeitig bestehende Abmagerung diesen geringfugigen Veranderungen direkt zur Last zu legen

γγ) Insulare Magersucht

Der Vollstandigkeit halber sei an dieser Stelle auch der Diabetes mellitus erwahnt weil er oft mit sehr rasch einsetzenden und haufig besonders starken Abmagerungserscheinungen einhergeht (Diabete maigre) Der Mechanismus ist hier ganz besonders geartet und nicht einheitlich

Meist sind es 2 Faktoren die zugleich wirken immer eine relativ unzureichende Nahrungsaufnahme und daneben oft ein abnormer Wasserverlust des Korpers Mit den Zuckerausscheidungen im Urin verliert der Korper normalerweise nutzbare Calorien der Nahrung pro 1 g Zucker 4 2 cal bei großen Harnzuckermengen unter Umstanden 20—30% des Brennwertes der aufgenommenen Speisen In vielen Fallen wird zur Deckung des Defizits reflektorisch der Appetit gesteigert es kommt zu dem bekannten Heißhunger mancher Diabetiker der aber keineswegs immer so groß ist daß nun um so viel mehr Nahrung aufgenommen wird als im Harn an Brennwert zu Verlust geht Daneben aber gibt es zahlreiche Kranke bei denen der Appetit sich nicht gegenuber dem Normalzustand andert oder sogar wie oft in schweren Fallen nachlaßt Besonders starke Gewichtsabnahmen sind dann naturlich unausbleiblich

Jede Einschmelzung von lebendiger Substanz und von Reservestoffen ist mit Wasserverlusten fur den Organismus verknupft gewohnlich betragen sie das 4 bis 5fache der eingeschmolzenen Trockensubstanzmenge manchmal wird aber ein Teil des Wassers vom Korper retiniert Beim Diabetiker sind aber haufig vor allem bei Diabète maigre die Wasserausscheidungen unverhaltnismaßig groß Das Gewebe verliert abnorm Wasser aus Grunden einmal zur Verdunnung des Harnzuckers dessen konzentrierte Ausscheidung eine gewaltige Beanspruchung der Nieren bedeutet dann aber infolge einer in seinen Einzelheiten noch nicht befriedigend aufgeklarten Entquellungstendenz des diabetischen Gewebes (Naheres vgl *daruber im Diabeteskapitel) und schließlich auch infolge einer Acidose*

Auch hier liegen keine unabwendbaren Zwangslaufigkeiten vor denn ebenso wie Gewichtsabnahmen nicht gesetzmaßig auftreten so sind sie da wo es dazu kommt jederzeit reparabel selbst ohne tiefgreifende Anderung in der Stoffwechsellage

δδ) Hypophysare Magersucht

Der Hypophyse kommt zweifellos eine besondere Bedeutung fur Wachstum und Ernahrungszustand zu CASELLI CUSHING u Mitarb ASCHNER u a [Lit bei P TRENDELENBURG JORES (Z) u a] zeigten eindeutig die Wachtumshemmung

bei hypophyseopriven Hunden sie ist um so starker je fruher die Entfernung vorgenommen wird Viel widerspruchsvoller ist die Einwirkung auf den Stoffwechsel Wahrend altere Autoren nach Entfernung der Hypophyse das Bild des sogenannten Apituitarismus mit zunehmender Apathie Nahrungsverweigerung Pulsschwache Advnamie der Muskeln Temperatursenkung und Koma innerhalb weniger Tage sich entwickeln sahen sind mit Verbesserung der Technik die Einwirkungen der Hypophysenentfernung auf Gesundheit und Stoffwechsel immer geringer geworden So fand SATO (unter TRENDELENBURG) unter 40 hypophysenlosen Hunden niemals eine Kachexie Da wo Veranderungen im Ernahrungszustand beobachtet wurden handelte es sich meist um eine Neigung zur Verfettung die zuerst CUSHING ASCHNER u LEWIN [Lit bei A JORES (Z)] beschrieben Ratten verhalten sich gewohnlich ebenso doch sind bei erwachsenen Tieren von FOSTER u SMITH nach Entfernung der Hypophyse auch starke Gewichtsverluste und hochgradige Kachexie beschrieben *worden Immer scheint es zu Storungen der Genitalentwicklung zu kommen* Partielle Exstirpationsversuche zeigten daß die Einwirkung auf Wachstum und Stoffwechsel vom Vorderlappen ausgeht Ihm schreiben KESTNER u Mitarb auch eine besondere Bedeutung fur die Große der spezifisch dynamischen Wirkung zu Die kurz skizzierten Tierexperimente zeigen mithin daß die Hypophyse den Er*nahrungszustand in entgegengesetzter Richtung beeinflussen kann* aber es ist noch nicht gelungen die Ursache des kontraren Verhaltens aufzudecken Vielleicht spielt dabei die Funktion des Zwischenhirns eine Rolle

Die klinischen Beobachtungen am Menschen stimmen sehr gut mit den experimentellen Ergebnissen uberein Hypophysenerkrankungen lassen in der Regel den Ernahrungszustand unverandert oder fuhren zur Fettsucht der sogenannten Dystrophia adiposogenitalis Daneben aber gibt es in sehr seltenen Fallen genau das Analogon des experimentellen Apituitarismus in Form der wohl charakterisierten hypophysaren Kachexie Hier steht die hypophysare Genese der Magersucht außer allem Zweifel Noch hypothetisch ist die Rolle der Hypophyse bei gewissen nicht zur Atrophie fuhrenden Formen von Magersucht von denen in der 2 Unterabteilung zu sprechen ist

Nachdem MARBURG *(1904) mehr hypothetisch und* FALTA *(Z) (1913)* an der Hand einer einschlagigen Beobachtung schon die Vermutung ausgesprochen hatten daß eine Erkrankung der Hypophyse nicht nur zur Dystrophia adiposo genitalis sondern in seltenen Fallen auch zu einer Kachexie fuhren kann hat 1913 und in den folgenden Jahren SIMMONDS Altona in mehreren Arbeiten das Bild der von ihm als hypophysare Kachexie bezeichneten Krankheit klinisch und anatomisch genau studiert und umrissen

Charakteristisch fur dies auch als SIMMONDSsche Krankheit bezeichnete Leiden ist ein allmahlich unter starker Abmagerung Anamie und Greisenhaftigkeit (Haar und Zahnausfall Genitalatrophie) sich entwickelnder Krafteverfall der als pathologisch anatomische Grundlage schwere Veranderungen des Hypophysenvorderlappens aufweist

Es liegt hier durchaus das Analogon des experimentellen Apituitarismus vor

Welche Ruinen durch diese furchtbare Erkrankung aus bluhenden Menschen werden konnen zeigen besonders eindrucksvoll die folgenden der ausgezeichneten Darstellung der Krankheiten der endokrinen Drusen von H ZONDEK (Z) entnommenen Bilder (Abb 40 u 41) die keines Kommentars bedurfen

Die außerordentlich seltene Krankheit von der kurzlich ESCAMILLA *(Z) wieder* 3 charakteristische Falle veroffentlichte entwickelt sich meist ganz allmahlich im Laufe vieler Jahre Es sind Krankheitsdauern bis zu 18 Jahren beschrieben *worden Betroffen* sind ganz vorwiegend wenn auch nicht ausschließlich

erwachsene Frauen, vielfach nach einer Geburt. Sehr selten ist das Auftreten in der Pubertätszeit, nie beschrieben beim Kleinkind.

Die Krankheit drückt dem ganzen Körper nach und nach ihren verhängnisvollen Stempel auf. Die Haut wird welk, blaß, runzelig, verliert ihren Turgor, die Haare fallen aus, zuerst gewöhnlich am Kopf und an den Augenbrauen, dann an allen anderen behaarten Stellen des Körpers. Das Fett und Muskelgewebe wird atrophisch und zwar nicht nur wie bei den meisten Abmagerungen am Stamm und den Extremitäten, sondern sehr früh, zeitig und sehr ausgesprochen auch im Gesicht. Meist ist es der Typus der Macies wie bei schweren zehrenden Krankheiten; manchmal bleibt das Fett der unteren Extremitäts und der Hüften noch etwas länger erhalten. In Verbindung mit den zahnlosen und z. T. gleichfalls atrophischen Kiefern entsteht dann das charakteristische greisenhafte Aussehen, wie es auch die Kranke in Abb. 40 in sehr ausgesprochenem Maße zeigt. An der allgemeinen Rückbildung nehmen aber auch die inneren Organe teil, vor allem in der Bauchhöhle, so daß SIMMONDS mit Recht von einer Splanchnomikrie gesprochen hat. Meist bestehen Magendarmatonie z. T. mit heftigen Schmerzen, Hypacidität oder Achylie.



Abb. 40. 4 jährig P ti ntin
it C h la Hypoply p is (l ZONDEK)



Abb. 41. D e gl i l kra k
ht J h v B gi des Lei

Besonders stark ist die Mitbeteiligung anderer innersekretorischer Drüsen, insbesondere der Genitalien. Es gilt das sowohl für die Keimdrüsen und ihre Funktionen wie für die äußeren Genitalien und die sekundären Geschlechtszeichen. Es entwickelt sich eine hochgradige Atrophie auf der ganzen Linie, die bei der Frau zum Ausfall der Periode, beim Manne zum Erlöschen der Potenz führt. Meist ist auch die Schilddrüse verkleinert; frei bleiben, vom letzten Stadium abgesehen, meist Nieren und Zirkulationsorgane sowie die Lungen. Vereinzelt bestehen schon frühzeitig Hypotonien und Blutdruckregulationsstörungen (SCHELLONG).

Auf dem Gebiete *des Nervensystems* sind von Anomalien eine mechanische Übererregbarkeit der Muskeln, vereinzelt sogar epileptische Anfälle, psychisch allgemeine Energielosigkeit, Neigung zu Depressionen und Verwirrungszuständen

bei hypophyseopriven Hunden sie ist um so stärker je früher die Entfernung vorgenommen wird Viel widerspruchsvoller ist die Einwirkung auf den Stoffwechsel Während ältere Autoren nach Entfernung der Hypophyse das Bild des sogenannten Apituitarismus mit zunehmender Apathie Nahrungsverweigerung Pulsschwäche Adynamie der Muskeln Temperatursenkung und Koma innerhalb weniger Tage sich entwickeln sahen sind mit Verbesserung der Technik die Einwirkungen der Hypophysenentfernung auf Gesundheit und Stoffwechsel immer geringer geworden So fand SATO (unter TRENDELENBURG) unter 40 hypophysenlosen Hunden niemals eine Kachexie Da, wo Veränderungen im Ernährungszustand beobachtet wurden handelte es sich meist um eine Neigung zur Verfettung die zuerst CUSHING ASCHNER u LEWIN [Lit bei A JORES (Z)] beschrieben Ratten verhalten sich gewöhnlich ebenso doch sind bei erwachsenen Tieren von FOSTER u SMITH nach Entfernung der Hypophyse auch starke Gewichtsverluste und hochgradige Kachexie beschrieben worden Immer scheint es zu Störungen der Genitalentwicklung zu kommen Partielle Exstirpationsversuche zeigten daß die Einwirkung auf Wachstum und Stoffwechsel vom Vorderlappen ausgeht Ihm schreiben KESTNER u Mitarb auch eine besondere Bedeutung für die Größe der spezifisch dynamischen Wirkung zu *Die kurz skizzierten Tierexperimente zeigen mithin daß die Hypophyse den Ernährungszustand in entgegengesetzter Richtung beeinflussen kann* aber es ist noch nicht gelungen die Ursache des konträren Verhaltens aufzudecken Vielleicht spielt dabei die Funktion des Zwischenhirns eine Rolle

Die klinischen Beobachtungen am Menschen stimmen sehr gut mit den experimentellen Ergebnissen überein Hypophysenerkrankungen lassen in der Regel den Ernährungszustand unverändert oder führen zur Fettsucht der sogenannten Dystrophia adiposogenitalis Daneben aber gibt es in sehr seltenen Fällen genau das Analogon des experimentellen Apituitarismus in Form der wohl charakterisierten hypophysären Kachexie Hier steht die hypophysäre Genese der Magersucht außer allem Zweifel Noch hypothetisch ist *die Rolle* der Hypophyse bei gewissen nicht zur Atrophie führenden Formen von Magersucht von denen in der 2 Unterabteilung zu sprechen ist

Nachdem MARBURG *(1904) mehr hypothetisch* und FALTA (Z) (1913) an der Hand einer einschlägigen Beobachtung schon die Vermutung ausgesprochen hatten daß eine Erkrankung der Hypophyse nicht nur zur Dystrophia adiposo genitalis sondern in seltenen Fällen auch zu einer Kachexie führen kann hat 1913 und in den folgenden Jahren SIMMONDS Altona in mehreren Arbeiten das Bild der von ihm als hypophysäre Kachexie bezeichneten Krankheit klinisch und anatomisch genau studiert und umrissen

Charakteristisch für dies auch als SIMMONDSsche *Krankheit bezeichnete Leiden* ist ein allmählich unter starker Abmagerung Anämie und Greisenhaftigkeit (Haar und Zahnausfall *Genitalatrophie) sich entwickelnder* Kräfteverfall der als pathologisch *anatomische* Grundlage schwere Veränderungen des Hypophysenvorderlappens aufweist

Es liegt hier durchaus das Analogon des experimentellen Apituitarismus vor

Welche Ruinen durch diese furchtbare Erkrankung aus blühenden *Menschen* werden können zeigen besonders eindrucksvoll die folgenden der ausgezeichneten Darstellung der Krankheiten der endokrinen Drüsen von H ZONDEK (Z) entnommenen Bilder (Abb 40 u 41) die keines Kommentars bedürfen

Die außerordentlich seltene Krankheit von der kürzlich ESCAMILLA (Z) wieder 3 charakteristische Fälle veröffentlichte entwickelt sich meist ganz allmählich im Laufe vieler Jahre Es sind Krankheitsdauern bis zu 18 Jahren beschrieben worden Betroffen sind ganz vorwiegend wenn auch nicht ausschließlich

erwachsene Frauen vielfach nach einer Geburt Sehr selten ist das Auftreten in der Pubertatszeit nie beschrieben beim Kleinkind

Die Krankheit druckt dem ganzen Korper nach und nach ihren verhangnisvollen Stempel auf Die Haut wird welk blaß runzelig verliert ihren Turgor die Haare fallen aus zuerst gewohnlich am Kopf und an den Augenbrauen dann an allen anderen behaarten Stellen des Korpers Das Fett und Muskelgewebe wird atrophisch und zwar nicht nur wie bei den meisten Abmagerungen am Stamm und den Extremitaten sondern sehr fruh zeitig und sehr ausgesprochen auch im Gesicht Meist ist es der Typus der Macies wie bei schweren zehrenden Krankheiten manchmal bleibt das Fett der unteren Extremitas und der Huften noch etwas langer erhalten In Verbindung mit den zahnlosen und z T gleichfalls atrophischen Kiefern ent



Abb 40 4 jäh lg P t ll
it C h l Hypopl p h (h Zo D)



Abb 41 D gl l K k
acht Jal or B gi d s L id n

steht dann das charakteristische greisenhafte Aussehen wie es auch die Kranke in Abb 40 in sehr ausgesprochenem Maße zeigt An der allgemeinen Ruckbildung nehmen aber auch die inneren Organe teil vor allem in der Bauchhohle so daß SIMMONDS mit Recht von einer Splanchnomikrie gesprochen hat Meist bestehen Magendarmatonie z T mit heftigen Schmerzen Hypaciditat oder Achylie

Besonders stark ist die Mitbeteiligung anderer innersekretorischer Drusen insbesondere der Genitalien Es gilt das sowohl fur die Keimdrusen und ihre Funktionen wie fur die außeren Genitalien und die sekundaren Geschlechtszeichen Es entwickelt sich eine hochgradige Atrophie auf der ganzen Linie die bei der Frau zum Ausfall der Periode beim Manne zum Erloschen der Potenz fuhrt Meist ist auch die Schilddruse verkleinert frei bleiben vom letzten Stadium abgesehen meist Nieren und Zirkulationsorgane sowie die Lungen Vereinzelt bestehen schon fruhzeitig Hypotonien und Blutdruckregulationsstorungen (SCHELLONG)

Auf dem Gebiete *des Nervensystems* sind von Anomalien eine *mechanische* Übererregbarkeit der Muskeln vereinzelt sogar epileptische Anfalle psychisch allgemeine Energielosigkeit Neigung zu Depressionen und Verwirrungszustanden

Gewichtsgewinnen anspricht als der gleich starken Überernährung wirksames Hypophysenvorderlappenhormon zugesetzt wurde

Dieser therapeutische Effekt in Verbindung mit der abnorm kleinen Sella turcica (Abb 1?) legt doch den Schluß sehr nahe daß hier eine Anomalie bzw Unterfunktion



Abb 43 Röntgenbild des Schädels des Jungen der Abb 4

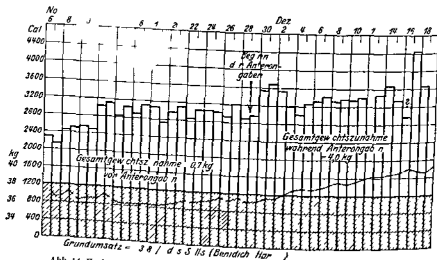


Abb 44 W kung ta k r Üb re ährung ohne und mit Hyp phys nvorde lappensubstanz b d m fünfzel nj h gen J ngen a f Abb 4

des Hypophysenvorderlappens die Ursache der Magerkeit war Gegen das Vorliegen einer beginnenden hypophysaren Kachexie spricht der fruhe Beginn (mit 7 Jahren) und die lange Dauer der glanzende Appetit das Fehlen jeder Kachexie und der normale Grundumsatz Die endgultige Entscheidung ob hier eine besondere Form

hypophysärer Magerkeit vorliegt oder eine atypische benigne Form der SIMMONSschen Krankheit kann natürlich nur die weitere Entwicklung des Prozesses bringen Als ich den Jungen 1937 nach 8 Jahren wieder sah hatte er sich normal entwickelt und an Gewicht zugenommen war aber immer noch recht mager besonders im Gesicht Das Aussehen des Gesichtes erinnert sehr an die Lipodystrophie von SIMONS Im Vergleich mit dessen Schilderung fällt aber die Mitbeteiligung der Genitalien und die allgemeine Abmagerung auf Auf die Frage der Zugehörigkeit der SIMMONSschen Krankheit zur hypophysären Magersucht soll erst später eingegangen werden

Ins Gebiet der hypophysären Magersucht gehört auch vielleicht die postpartuale Form von H CURSCHMANN H CURSCHMANN beschrieb 1936 eine besondere Form von Magersucht im Anschluß an schwere Geburten bei jungen nordischen Frauen unter dem Namen postpartuale Magersucht Die Frauen magern progressiv ab und verelenden Außer einer Herabsetzung der spezifisch dynamischen Eiweißwirkung und inkonstanten genitalen Veränderungen finden sich keine Störungen CURSCHMANN war geneigt als Ursache eine abnorm starke Involution der Prähypophyse im Sinne von KEHRE anzunehmen

C A SCHMITZ denkt eher an eine Diencephalose da er in einem seiner Fälle eine postpartuale Magersucht in unmittelbarem Anschlusse an eine postpartuale Fettsucht entstehen sah Beide Krankheiten in denen konstitutionelle Faktoren eine Rolle spielen sollen werden von ihm als Ausdruck einer postpartualen diencephalen Reaktion angesehen Pathologisch anatomische Prozesse in der Hypophyse konnte er ausschließen Das Stammhirn war anscheinend nicht verändert so daß von einer Diencephalose nicht gesprochen werden kann Neueste Untersuchungen von WEDLER lassen es als sehr fraglich erscheinen ob es überhaupt eine echte Diencephalose gibt

f) Cerebrale Magersucht

Bei der außerordentlich reichlichen Nervenversorgung des Fettgewebes erhebt sich die Frage ob es neben der experimentell und klinisch sichergestellten cerebralen (Zwischenhirn) Fettsucht auch eine isolierte Zwischenhirnmagersucht gibt In den Versuchen von GRAFE u Mitarb mit feinen Stichverletzungen und Nekrosen des Zwischenhirns war es bisher nur gelungen eine typische Fettsucht zu erzeugen aber niemals eine Magersucht Allerdings war unser Material nicht sehr groß Soviel ich sehe ist auch anderen Experimentatoren das nicht geglückt W R HESS Zürich hat gemäß einer schriftlichen Mitteilung an mich in seinen zahllosen Elektrokoagulationsversuchen im Hypothalamus vereinzelt Magersucht beobachtet aber sie war nicht primär zentral bedingt Die Tiere verloren jede Initiative auch zum Fressen und magerten infolge mangelnder Nahrungsaufnahme sukzessive immer mehr ab Schließlich kam es zu eitriger Rhinitis mit Nebenhöhlenbeteiligung und tödlicher Pneumonie

Diese Fälle bei denen offenbar das Hungerzentrum schwer geschädigt war gehören also mehr in die Gruppe der primären Anorexie allerdings mit dem großen Unterschiede gegenüber allen anderen Formen daß hier eine organische Zwischenhirnschädigung die Ursache war Auch RANSON u MAGOUN erwähnen in ihrer großen monographischen Darstellung The Hypothalamus keine Fälle von primär zentraler Magersucht

Nach zahlreichen Untersuchungen von BAUR WASSERMANN HAUSBERGER u a hat das Nervensystem im allgemeinen einen hemmenden Einfluß auf das Fettgewebe da die Entnervung zu Wucherungen mit vermehrtem Fettansatz und vermehrter Fettbildung führt Danach würde vermehrte Fetteinschmelzung durch verstärkten Nervenreiz herbeigeführt werden können

Gewichtsgewinnen anspricht als der gleich starken Überernährung wirksames Hypophysenvorderlappenhormon zugesetzt wurde

Dieser therapeutische Effekt in Verbindung mit der abnorm kleinen Sella turcica (Abb 4) legt doch den Schluß sehr nahe daß hier eine Anomalie bzw Unterfunktion



Abb 4 Röntgenbild des Schädels des Jungen der Abb 4

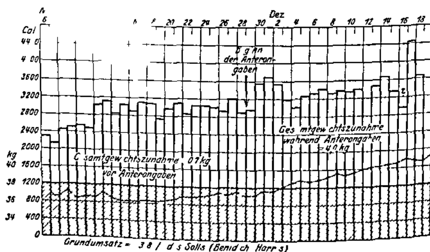


Abb 44 Wirkung starker Überernährung ohne und mit Hypophysenvorderlappensubstanz bei dem fünfzehnjährigen Jungen auf Abb 4

des Hypophysenvorderlappens die Ursache der Magerkeit war Gegen das Vorliegen einer beginnenden hypophysären Kachexie spricht der frühe Beginn (mit 7 Jahren) und die lange Dauer der glänzende Appetit das Fehlen jeder Kachexie und der normale Grundumsatz Die endgültige Entscheidung ob hier eine besondere Form

hypophysärer Magerkeit vorliegt oder eine atypische benigne Form der SIMMONDSschen Krankheit kann natürlich nur die weitere Entwicklung des Prozesses bringen Als ich den Jungen 1937 nach 8 Jahren wieder sah hatte er sich normal entwickelt und an Gewicht zugenommen war aber immer noch recht mager besonders im Gesicht Das Aussehen des Gesichtes erinnert sehr an die Lipodystrophie von SIMONS Im Vergleich mit dessen Schilderung fällt aber die Mitbeteiligung der Genitalien und die allgemeine Abmagerung auf Auf die Frage der Zugehörigkeit der SIMONDSschen Krankheit zur hypophysären Magersucht soll erst später eingegangen werden

Ins Gebiet der hypophysären Magersucht gehört auch vielleicht die postpartuale Form von H CURSCHMANN H CURSCHMANN beschrieb 1936 eine besondere Form von Magersucht im Anschluß an schwere Geburten bei jungen nordischen Frauen unter dem Namen postpartuale Magersucht Die Frauen magern progressiv ab und verelenden Außer einer Herabsetzung der spezifisch dynamischen Eiweißwirkung und inkonstanten genitalen Veränderungen finden sich keine Störungen CURSCHMANN war geneigt als Ursache eine abnorm starke Involution der Prähypophyse im Sinne von PEHIL anzunehmen

C A SCHMITZ denkt eher an eine Dienecephalose da er in einem seiner Fälle eine postpartuale Magersucht in unmittelbarem Anschlusse an eine postpartuale Fettsucht entstehen sah Beide Krankheiten in denen konstitutionelle Faktoren eine Rolle spielen sollen werden von ihm als Ausdruck einer postpartualen diencephalen Reaktion angesehen Pathologisch anatomische Prozesse in der Hypophyse konnte er ausschließen Das Stammhirn war anscheinend nicht verändert so daß von einer Diencephalose nicht gesprochen werden kann Neueste Untersuchungen von WEDLER lassen es als sehr fraglich erscheinen ob es überhaupt eine echte Diencephalose gibt

f) Cerebrale Magersucht

Bei der außerordentlich reichlichen Nervenversorgung des Fettgewebes erhebt sich die Frage ob es neben der experimentell und klinisch sichergestellten cerebralen (Zwischenhirn) Fettsucht auch eine isolierte Zwischenhirnmagersucht gibt In den Versuchen von GRAFE u Mitarb mit feinen Stichverletzungen und Nekrosen des Zwischenhirns war es bisher nur gelungen eine typische Fettsucht zu erzeugen aber niemals eine Magersucht Allerdings war unser Material nicht sehr groß Soviel ich sehe ist auch anderen Experimentatoren das nicht geglückt W R HESS Zürich hat gemäß einer schriftlichen Mitteilung an mich in seinen zahllosen Flektrokoagulationsversuchen im Hypothalamus vereinzelt Magersucht beobachtet aber sie war nicht primär zentral bedingt Die Tiere verloren jede Initiative auch zum Fressen und magerten infolge mangelnder Nahrungsaufnahme sukzessive immer mehr ab Schließlich kam es zu eitriger Rhinitis mit Nebenhöhlenbeteiligung und tödlicher Pneumonie

Diese Fälle bei denen offenbar das Hungerzentrum schwer geschädigt war gehören also mehr in die Gruppe der primären Anorexie allerdings mit dem großen Unterschiede gegenüber allen anderen Formen daß hier eine organische Zwischenhirnschädigung die Ursache war Auch RANSON u MAGOUN erwähnen in ihrer großen monographischen Darstellung The Hypothalamus keine Fälle von primär zentraler Magersucht

Nach zahlreichen Untersuchungen von BAUR WASSERMANN HAUSBERGER u a hat das Nervensystem im allgemeinen einen hemmenden Einfluß auf das Fettgewebe da die Entnervung zu Wucherungen mit vermehrtem Fettansatz und vermehrter Fettbildung führt Danach würde vermehrte Fetteinschmelzung durch verstärkten Nervenreiz herbeigeführt werden können

Wie steht es mit den wegen ihrer Vieldeutigkeit weniger beweiskräftigen klinischen Befunden fur eine cerebrale Magersucht?

Ich glaube daß diese Frage nach dem bisher vorliegenden allerdings noch nicht sehr großen Beobachtungsmaterial bejaht werden muß

In dem großen Material das GAGEL RANSON MAGOON BODECHTEL KAUFMANN DODDS u a uber Zwischenhirnerkrankungen zusammengestellt haben finden sich auch mehrere Falle von ausgesprochener Magersucht

GAGEL wundert sich mit Recht daruber daß histologisch gleichartige Tumoren mit gleicher Lokalisation bei dem einen Falle starkste Fettsucht bei dem anderen starkste Magersucht erzeugen TONNIS sah nach freundlicher Mitteilung bei seinen zahlreichen Hypophysentumoren nie primare Magersucht

Auch encephalitische paralytische und arteriosklerotische Herde (GAGEL und REICHARDT) im Zwischenhirn konnen Magersucht hervorrufen

Besonders interessant ist in diesem Zusammenhange der *Wechsel von Fettsucht und Magersucht*

Es kommt das nicht nur beim M CUSHING vor wofur THANNHAUSER (Z) ein charakteristisches Beispiel bringt sondern auch bei Zwischenhirnerkrankungen So hat GAGEL einen mehrfachen Wechsel von Fett und Magersucht bei Tumoren beschrieben Ferner haben W NONNENBRUCH u FEUCHTINGER uber eine 43jahrige Kranke mit Magersucht berichtet die 10mal zwischen Magersucht Normalzustand und Fettsucht wechselte Es handelte sich um Encephalitisfolgen bei einer Psychopathin bei der die Stoffwechselstorungen anscheinend sehr stark von seelischen Erlebnissen (begluckenden und enttauschenden Liebeserlebnissen) abhingen oder zum mindesten zeitlich damit verbunden waren Die Magersucht mit 38—40 kg Gewicht wurde schließlich zu einem Dauerzustand Naturlich lagen auch hier erhebliche Schwankungen der Appetenz und Nahrungsaufnahme vor Im Prinzip das gleiche bringen 2 weitere Krankengeschichten von NONNENBRUCH u FEUCHTINGER

SALUS beobachtete einen postencephalitischen Zustand in dem Fettsucht mit Diabetes insipidus und Narkolepsie einerseits mit einer Magersucht ohne diese Begleitsymptome andererseits abwechselten In diesem Falle scheint allerdings auch die Hypophyse beteiligt gewesen zu sein wenn auch wahrscheinlich nur sekundar und vorubergehend

Aus allen diesen und ahnlichen Beobachtungen muß man schließen daß es tatsachlich eine cerebrale Magersucht gibt wenn auch sicher nur in seltenen Fallen und ohne daß es gelingt sie cerebral zu lokalisieren H CURSCHMANN ist allerdings anderer Ansicht da er Abmagerungserscheinungen bei Tabes Hirnlues und myotonischer Dystrophie als diencephal bedingt ansicht was aber m E bei den ausgedehnten Veranderungen die diese Krankheiten auch sonst machen nur angangig ware wenn isolierte Krankheitsherde im Zwischenhirne tatsachlich autoptisch gefunden werden was aber anscheinend nur sehr selten der Fall ist

Vielleicht gehoren auch die schweren Abmagerungen bei *Psychosen* vor allem bei solchen depressiver Art (Melancholien Schizophrenien und depressive Phase des manisch depressiven Irreseins) in dieses Gebiet Auch hier ist die sekundare Folge in erster Linie ein Darniederliegen von Appetit und Nahrungsaufnahme

Sichere organische Veranderungen sind bisher weder im Zwischenhirn noch sonst gefunden so daß man psychogen bedingte funktionelle Anomalien in den die Nahrungsaufnahme regulierenden Zentren annehmen mußte Die Dinge liegen also ahnlich wie bei Neurosen und man kann daruber streiten ob es nicht richtiger ware diese Gruppe von Krankheiten in die 1 Form (Magersucht durch Anorexia nervosa) einzureihen

Ein Sonderfall liegt vor bei der Hemiatrophia faciei und den seltenen Fällen von halbseitigem Fettschwund wie I R MÜLLER s e beschrieben hat Die Zwischenhirnbeteiligung scheint mir hier allerdings noch nicht über jeden Zweifel erhaben da m W noch keine genauen Sektionsbefunde vorliegen

Ins Gebiet der cerebralen oder neuralen Magersucht gehört vielleicht auch die Lipodystrophia progressiva von SIMONS Wegen der noch nicht geklärten pathologisch anatomischen Verhältnisse und der klinischen Sonderstellung dieses eigenartig scharf umrissenen Krankheitsbildes wird es zweckmäßigerweise erst später unter den Formen circumscripter Magersucht besprochen

d) Neurale Magersucht

Bei *Erkrankungen der peripheren Nerven* vor allem bei der spinalen progressiven Muskelatrophie aber auch bei der neuralen Muskelatrophie bei der neben den Anomalien an den peripheren Nerven meist auch im Rückenmark Veränderungen gefunden werden sehen wir außer der Muskulatur gleichzeitig auch das Fettgewebe darüber oft in erheblichem Maße schwinden so daß hier der Gedanke sehr nahe liegt daß zugleich mit den Nerven für die Muskulatur auch die trophischen Nerven für das Fettgewebe durch den Krankheitsprozeß mitgeschädigt sind Ich würde das sogar für sicher halten wenn wir nicht Ähnliches manchmal auch bei der Dystrophia musculorum progressiva die doch trotz vereinzelter pathologischer Rückenmarksbefunde ganz allgemein als eine primäre Myopathie aufgefaßt wird in den atrophischen Bezirken fänden Der Parallelismus von Muskel und Fettatrophie ist oft ganz unabhängig vom Sitze der Läsion so groß daß irgendeine gemeinsame Grundlage wahrscheinlich ist Ob dabei immer das Nervensystem das Entscheidende ist möchte ich bezweifeln für manche Fälle liegt jedenfalls die Annahme einer verschlechterten Blutversorgung die als Folge der Muskelatrophien neben der Muskulatur auch das Fettgewebe trifft als auslösendes Moment näher

e) Konstitutionelle Magersucht unklarer Genese

Neben den geschilderten Formen von Magersucht gibt es eine große Gruppe von Menschen die trotz vollster Gesundheit und oft sogar großer Leistungsfähigkeit durch ihre Magerkeit auffallen Charakteristisch ist für diese Gruppe ein starkes Mißverhältnis zwischen Nahrungsaufnahme und Gewicht Obwohl die gewohnheitsgemäß aufgenommenen Nahrungsmengen übernormal groß sind kommt es zu keinem Gewichtsansatz Manche sind sogar abnorm untergewichtig Am häufigsten findet man diese Paradoxien im 2 —4 Lebensjahrzehnte Manchmal gleichen sie sich im späteren Lebensalter aus vielfach bestehen sie das ganze Leben hindurch Auch als familiäre konstitutionelle Eigentümlichkeit sah ich vereinzelt solches Verhalten Weil immer wieder bei ängstlichen Menschen von ihren Angehörigen der Verdacht einer geheimen zehrenden Krankheit trotz Fehlens irgendwelcher positiver Anzeichen dafür auftaucht werden häufig ärztliche Untersuchungen und Beratungen gewünscht Stets ist abgesehen von dem unternormal entwickelten Fettpolster der Untersuchungsbefund negativ Obwohl solche Menschen die vielfach schon seit langem als Luxuskonsumenten bezeichnet werden den meisten Laien und Ärzten wohlbekannt sind und sind Stoffwechseluntersuchungen an solchen Leuten nur in sehr spärlichem Maße vorhanden Nach den wenigen vorliegenden Beobachtungen von GRAFE PLAUT und LAUTER bewegen sich die Werte des Grundumsatzes in physiologischer Breite von $\pm 15\%$ manchmal sowohl der obersten wie der unteren Grenze nahe Über die spezifisch-dynamische Wirkung der Nahrung wechseln die Angaben Während

Literatur

I Zusammenfassende Darstellungen (Z)

BAHNER F Fettsucht u Magersucht Hdb d inn Mediz 4 Aufl Bd VII S 1118 (1955) — BAUER J Die Erkrankungen der inneren Sekretion Berlin Springer 1928 — BANSI H W Magersucht als ganzheitliches Problem Med Klin 1950 49 — Krankheiten der Schilddrüse Hdb d inn Med 4 Aufl Bd VII S 612 (1955)

ESCAMILLA R F Simmonds disease and anorexia neurosa in S SOSKINS Progreß ets (Z) S 525 (1950)

FALTA W Die Erkrankungen der Blutdrusen 2 Aufl Berlin u Wien Springer 1928 — FEUCHTINGER O Fettsucht und Magersucht Stuttgart Enke 1946

GASTINEAU C F and others Treatment of the Fat and Lean J Amer Med Assoc 139 2 86 (1946) — GLATZEL H Allgemeine Magersucht und Magerkeit Hdb d inn Med 3 Aufl Bd VI 552 (1944)

HENI F Die primäre psychogene Magersucht Endokrinologie 28 28 (1951)

JORES A Innersekretorische Krankheiten Hdb d inn Med 4 Aufl Bd VII 1 (1955)

LICHTWITZ L Hdb d inn Med IV 1 927 (1926)

MARX H Innere Sekretion Hdb d inn Med Bd VI[1] S 224 u 315 (1941)

NEWBURGH L H and W D ROBINSON Unternutrition in Diseases of metabolism ed G C DUNCAN 2 ed S 508 Philad a London Saunders 1947

SOSKIN S Progreß in clinical endocrinology New York Grune and Straton 1950

THANNHAUSER S J Lehrbuch des Stoffwechsels und der Stoffwechselkrankheiten S 54 Munchen Bergmann 1929

WILLIAMS P H Textbook of endocrinology Philadelphia and London Saunders 1950

ZONDEK H Die Erkrankung der endocrinen Drusen 2 Aufl Berlin Springer 1926

Ferner sei auf die zusammenfassenden Darstellungen zum Kap Fettsucht sowie zum Kap Unterernährung verwiesen

II Einzelarbeiten

Einleitung und Einteilung

LAUTER O u TERHEDEBRUGGE Dtsch Arch klin Med 181 181 193 (1937)

Magersucht infolge primarer nicht endocriner Anorexie (Anorexia nervosa)

BECK J C and BROCHNER MORTENSEN Acta med scand (Stockh) 149 403 (1954) — BERKMAN J M Anorexia neurosa Ann Int Med 22 679 (1945)

DECOURT J Dtsch med Wschr 1933 1619 u 1661

ESCAMILLA R F Ann Int Med 30 (1949) — ESCAMILLA R F u S SOSKIN (Z) S 525

GRAFE E Der Gesamtstoff und Kraftwechsel bei der Ernährung des Menschen S 1.7 u 241 Munchen Bergmann 1923 — GULL W Trans Clin Soc London 7 22 (1874)

LUTZ J Zt f Kinderpsychiatr 4 631 (1947/48)

ROSSEN P H u Mitarb Schweiz med Wschr 19 > 46

SHEEHAN H L Irish J Med Scienc 2,0 241 (1948) dort auch seine älteren Arbeiten — STILLER Grundzuge der Asthenie Stuttgart 1916

WEIZSÄCKER V v Wege psycho physischer F Heidelberg 1934 — Studien zur Pathogenese Leipzig 1935 Med Klin 1937 41 e Krankenentstehung zus mit SIEBECK SCHULTZ HENKE Leipzig Thieme

ZUTT J Arch f Psychiatr u Z Neur 180

Die endokrine

BERBLINGER W Kabitzs d Vitamin u Hormonf 1 Dr and diseases 3 ed Phil er

CURSCHMANN H N 6)

FOSTER L G and I

GRAUBNER W I 1

HONLINGER u STRI atl

KESTNER O zit q

Slopsen Jena Fischer 1290 u 1328 1939

LEWIN Z exper 3

MARBURG J

CURSCHMANN

SATO F Arch exp

1931 106 — SCHMITZ

Wschr 1913 1 7 1914 180 — Dtsch med Wschr 1914 3. 1916 190 — Virchows Arch 21, 276 (1924) — Endokrinologie 9 117 (1930)
TRENDELENBURG P Die Hormone Bd 1 98 Berlin Springer 19 9
WEDLER H W Stammhirn und innere Erkrankungen Monographie aus dem Gebiete der Neurologie und Psychiatrie 76 Berlin Göttingen Heidelberg Springer 1953 — WINKLER A W Disorders of the Thyreoid Gland in Diseases of metabolism ed by G G DUNCAN 2 ed S 896 Philadelphia and London Saunders 1947

Cerebrale und neurale Magersucht

BAUR u WASSERMANN Verh dtsch Ges inn Med 403 (1939) — BODECHTEL G u KAUFMANN Fortschr Neur 10 51 (1938)
CURSCHMANN H 9 Verh Ges Verdgskrkh 105 (1929)
DODDS Lancet 1933 357 113, 1197
FEUCHTINGER O Dtsch Arch klin Med 189 377 (194)
GAGEL, O Handb d Neurol 5 504 (1936) — GRAFE L u E GRÜNTHAL Klin Wschr 1929 1013 — GRÜNTHAL E MULHOLLAND u F STREFCK Arch exper Path u Pharmakol 145 35 (19 9)
HAUSBERGER F X Klin Wschr 193 77 — Arch exper Path u Pharmakol 18 605 (1937) — Virchows Arch 30 640 (1938) — HESS W P Hypothalamus und die Centren des autonomen Nervensystems Arch f Psychiatr 104 548 (1936)
MULLER L P Lebensnerven und Lebenstriebe 3 Aufl Berlin Springer 1931
NONNENBRUCH W u O FEUCHTINGER Dtsch med Wschr 194 1015
RANSON H R and H W MAGOUN Erg Physiol 41 56 (1939) — REICHARDT M zit bei H W WEDLER, vgl voriges Kapitel
SALUS Med. Klin 1934 1160

Constitutionelle Magersucht unklarer Genese

ECKSTEIN F u F GRAFE Z physiol Chem 10 73 (1919)
HELMREICH F Der Kraftwechsel des Kindes Wien Springer 19.7
LAUTER S Dtsch Arch klin Med 150 315 (19 6)
PLAUT R Dtsch Arch klin Med 139 285 (19)
WANG Ch S STROUSSE and A W SAUNDERS Arch Int Med 34 3 (19.4)

Formen circumscripter Magersucht

ARIBERT zit bei K STEINER
BIELSCHOWSKY M Dtsch Arch klin Med 166 96 (1930)
CHRISTIAN EN Revue neur 747 (1929)
DUNCAN G G in Diseases of metabolism 2 ed 88 Philadelphia and London. Saunders 1947
HOFF F Dtsch med Wschr 1941 87 u 576 — Medizinische Klinik ein Fortbildungskurs fur Ärzte Stuttgart Thieme 1948 — HORTON J W and I FUMMET Med Clin N Amer 10 150 (193)
JORES F A Handb d Neur 15 493 (193)
LAWRENCE P D Lancet 1946 4 u 773 — LE CHICKE F Erkrankungen des vegetativen Nervensystem in MAX HIRSCH Handb d inn Sekretion 3 Bd (19 8)
MEYER O B Dtsch Z Nervenheilk 4 204 (19.)
OTTO H Nervenarzt 2 68 (1951)
PETGES G et P LECOULANT in Nouvelle Pratique dermatologique to n VI 238 Paris Mas on 1936
RASMUSSEN A T Nork Mag Laegevidensk 99 197 (1938) — ROGIER, ALLIEZ et PAILLAS Rev franç Endocrin 13 443 (1935)
SCHLAU H Klin Wschr 1929 1031 — SIMONS A Z Neur 5 99 (1911) — Berl klin Wschr 1913 1404 — STEINER K in Handb d Haut u Geschlechtskrankheit n h rausgeg von J JADASSOHN 4 3 T 78 Berlin Springer 193 — STRUNZ Inaug Diss Leipzig 1933
WILLER R M Z Neur 11 (19 8)
ZALLA u J MARBURG zit nach F A JORES

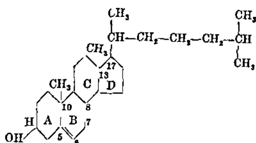
Die Prognose

DUBLIN L u H H MARKS Human Biol 1 9 (1935)
JOSLIN E P u Mitarb Treatment of Diabetes mell 9 ed Philadelphia 195

Die Therapie

BERGMANN G VON Dtsch med Wschr 1934 1 3 u 159 — Klin Wschr 1930 1 6 — Verh dtsch Ges inn Med 50 161 (1938)
EHRHARDT u KNITTEL Z klin Med 10 46 (193)
HEINSEN H Dtsch med Wschr 1949 194 — HENI F Endokrinologie 28 23 (1951)

Im *Cholesterin* ist am C_3 Atom ein H Atom durch OH ersetzt am C_{10} und C_{13} durch eine Methylgruppe und bei C_{17} durch eine Kohlenwasserstoffkette mit 8 Gliedern, von denen 3 Methylgruppen sind Ferner kommt es durch Dehydrierung zu einer *doppelten Bindung* zwischen C_5 und C_6



Formel des Cholesterins nach Windaus

Auf diese Weise erhalt man obiges Formelbild fur das tierische Cholesterin Die verschiedenen Cholesterine sind im wesentlichen durch die Art der Seiten kette an C_{17} unterschieden

Das Ergosterin hat noch eine Doppelbindung am B Ring zwischen C_7 und C_8

Bei Thannhauser (Z) findet sich eine gute Darstellung auf welchen kompli zierten genialen Wegen Windaus zur Strukturaufklarung des Cholesterins ge kommen ist

Wahrend die Chemie der wichtigsten Korperlipoide weitgehend aufgeklart ist sind die *Stoffwechselvorgange* noch weitgehend ungeklart (Naheres daruber bei G Schettler) An Hypothesen fehlt es nicht wohl aber an gesicherten Tat sachen Gesichert ist einiges hinsichtlich der Synthese im Organismus [Neueste Zusammenstellung vor allem bei K Lang (1952)]

Sicher steht weiter fest daß der Organismus diese wichtigen Fettsubstanzen selbst herstellen kann Das gilt auch fur das Cholin was bis vor einigen Jahren noch strittig war so daß es zum Teil zu den Vitaminen gerechnet wurde (Lit bei Stepp u Schroder Kuhnau und Bicknell u Prescott) Wie du Vig neaud u Mitarb zeigten wird zum Aufbau des Cholins die Methylgruppe des Methionins benutzt denn bei der Futterung dieser Aminosaure deren Methyl gruppe durch Deuterium markiert war fand sich diese in erheblichen Mengen im Cholin des Blutes wieder daneben auch im Harnkreatin (Transmethylation)

Zur *Synthese der Phosphatide* stehen dem Korper außerdem noch Fettsauren und Phosphate in genugender Menge zur Verfugung *Auch korperfremde Fett* sauren wie Elaidinsaure konnen eingebaut werden (Sinclair und Smith) Merkwurdigerweise fanden sich mit Deuterium markierte Nahrungsfette nur in kleinen Mengen in den Gehirnlipoiden wieder so daß hier eine Auslese vorzuliegen scheint (Sherry u Mitarb)

Die meisten Untersuchungen uber den Auf und Abbau der Phosphatide wurden mit dem radioaktiven P^{32} angestellt (Zusammenfassendes daruber bei G v Hevesy sowie J L Chaikoff und D B Zilversmith) Die Phosphatide befinden sich in einem dynamischen Gleichgewichte mit dem Stoffwechsel Pool ihrer Vorstufen [K Lang (Z)] Anorganisches P^{32} Phosphat wird mit verschie dener Geschwindigkeit in die Phosphatide der verschiedenen Organe (in Leber Darmschleimhaut und Niere rasch in den anderen langsamer) eingebaut

Bei den Saugetieren entstehen im Gegensatz zu den Huhnern die Plasmaphos phatide *die Haupttransportform* der Fette im wesentlichen in der Leber wo sie auch wieder abgebaut werden Da aber wie schon erwahnt Phosphatide auch in

anderen Organen gebildet werden sind sie anscheinend nicht generell die Transportform der Fettsauren

Eine Phosphatidsynthese gelang TAUROG CHAIKOFF PERLMAN auch in vitro mit uberlebenden Organschnitten die in P^{32} Phosphat eingebettet waren wenn es auch nicht moglich war die Synthese in den einzelnen Stadien zu verfolgen

Lecithin laßt sich an 4 Stellen durch besondere Fermente (Lecithin A und B Glykerophosphatase und Cholinphosphatase) aufspalten und es ist moglich daß auch der Organimus beim Abbau so verfahrt

Wahrend lebensfrische Organe kaum freie Fettsauren enthalten findet man sie schon nach wenigen Minuten in steigenden Mengen die mit dem Auftreten von freiem Cholin und Phosphat parallel gehen

Hinsichtlich der Bildung von *Cerebrosiden* und *Sphingomyelinen* nimmt KLENK (Z) an daß sie durch Zusammenlagerung von 3—4 Hexosemol kulen entstehen da in diesen Lipoiden fast ausschließlich C_{18} und C_{24} Fettsauren vorhanden sind also Multipla von 6

Cholesterin wird im Korper dauernd gebildet und zerstort SCHONHEIMER u BREUSCH fanden bei Mausen die mit Brot oder Brot und Fett ausreichend ernahrt wurden daß im Laufe eines Monats so viel Cholesterin gebildet wurde als der Korper zu Anfang der Versuche enthielt Junge wachsende Hunde bilden 40mal mehr Cholesterin als ihnen in der Nahrung zugefuhrt wird Letztere enthalt auch nur wenige resorbierbare Sterine Die pflanzlichen Sterine sind unresorbierbar

Nach RITTENBERG u SCHONHEIMER die nach Anreicherung des Korperwassers mit D_2O bei Mausen das Cholesterin deuteriumhaltig fanden und sekundare Biosynthese sicher bewiesen geht die Synthese hier 3mal so langsam vor sich wie bei den Fettsauren Ihre Versuche mit schwerem Wasser zeigten daß jedes 2 H Atom im neugebildeten Chole terin sowohl im Ringsystem wie in den Seitenketten mit schwerem Wasser markiert war Daraus muß man schließen daß ahnlich wie bei den Fettsauren der Aufbau aus sehr kleinen Molekulen wahrscheinlich C-C Gruppen erfolgt

Versuche von SONDERHOFF u THOMAS bei Hefe und von SCHONHEIMER u Mitarb bei Mausen mit Futterung von Deuteriumacetessigsaure ergaben daß ein großer Teil des Deuteriums im Cholesterin wieder erscheint

Das spricht gleichfalls fur eine Bildung aus Essigsaure wahrend die analogen Versuche mit Propionsaure Buttersaure Myristinsaure Vinylessigsaure Crotonsaure und Brenztraubensaure negativ ausfielen Muttersubstanzen sind anscheinend alle Korper die in vivo leicht Acetat liefern (K BLOCH)

Weitere Versuche von BLOCH u RITTENBERG erbrachten den Nachweis daß bei Futterung von C markierten Acetaten das entstehende Cholesterin zur Halfte isotopen Kohlenstoff enthalt Da Acetessigsaure aus Äthylalkohol Buttersaure Valeriansaure Alanin Leucin usw entstehen kann so stehen dem Organismus viele Wege zur Bildung seiner Cholesterine offen Vielleicht gehoren dazu auch Trio en wie BUTENANDT aus der Tatsache des Vorherrschens von 21 24 und 27 C-Atomen bei den animalischen Cholesterinen gefolgert hat Die Synthese findet in allen Organen mit Ausnahme des Gehirnes statt Es kommt in ihnen sowohl frei wie vor allem verestert vor bis zu 4% in den Nebennieren davon 90% verestert

Wahrend somit fur die Bildungswege des Cholesterins bereits sehr wertvolle Hinweise vorliegen ist der Abbau noch weitgehend unbekannt Daß er erfolgt ist selbstverstandlich und auch durch DAM u a experimentell bewiesen Sicher wird wohl nach Untersuchungen von CHAIKOFF u a zuerst die Seitenkette abgetrennt und in der Leber und anderen Organen zu CO_2 oxydiert Wie die Ringaufspaltungen vor sich gehen i t noch ungeklart

PAGE u MENSCHICK zeigten daß bei Kaninchen die mit großen Cholesterinmengen gefuttert wurden mindestens 1 g in der Woche zerstort wird

SCHOENHEIMER u. BREUSCH fanden in ihren Fütterungsversuchen bei Mäusen mit wechselnden Cholesterinmengen, daß diese Tiere bei minimaler Zufuhr in einem Monat ihr gesamtes Cholesterin aufbauen, bei reichlicher Fütterung aber das 5fache dieser Menge wieder abbauen können.

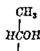
Sie ziehen aus ihren Versuchen den auch *heute noch gültigen Schluß*: „Das Gewebscholesterin wird *dauernd gebildet und zerstört*. Ob dabei eine positive oder negative Bilanz gefunden wird, hängt von den experimentellen Bedingungen ab, d. h. die Synthese erfolgt im Ausmaße der Zerstörung und umgekehrt."

Ein Teil des gebildeten Cholesterins wird, wie BEUMER u. HEPNER zuerst zeigten, durch das Colon ausgeschieden, in dessen getrocknetem Inhalt die Konzentration etwa 6mal größer ist als im Ileum. SCHOENHEIMER u. VON BEHRING sowie SPERRY u. MITARB. konnten das bestätigen. Es handelt sich um Dihydrocholesterin, ein Reduktionsprodukt des Cholesterins. Daneben findet sich ein weiteres Derivat, das Koprosterin, das unter Fortfall der doppelten Bindung ein H-Atom mehr enthält als das gewöhnliche Cholesterin. Es entsteht wahrscheinlich durch Bakterientätigkeit.

Umwandlungsprodukte des Cholesterins sind, wie BLOCH u. RITTENBERG nachwiesen, auch Cholsäure und Pregnandiol, das Ausscheidungsprodukt des Progesterons.

Cholsäure ist Trioxycholansäure mit dem gleichen methylierten Ringsystem wie *Cholesterin*, aber *mit 3—OH-Gruppen und kürzer Seitenkette*, die statt der Methylgruppen COOH enthält.

Das Pregnandiol, das bei der Darstellung des Corpus luteum-Hormons gewonnen wird, *ist vom Colesterin dadurch unterschieden, daß an C_{17} statt der langen C-Ketten die kurze Gruppe*



angeschlossen ist.

BLOCH konnte mit der Isotopentechnik zeigen, daß bei der schwangeren Frau im 8. Monat die Hälfte des ausgeschiedenen Pregnandiols aus umgewandeltem Cholesterin stammt.

Die allgemeine *physiologische Bedeutung der Cholesterine* ist noch weitgehend unbekannt. Man weiß vorläufig nur, daß sie die Muttersubstanzen von Gallensäuren und Steroidhormonen sind. Letztere können allerdings auch in den Inkretdrüsen direkt biosynthetisiert werden.

Dieser kurze *Überblick* über den gegenwärtigen Stand unserer Kenntnis zeigt, daß unser Wissen um den Stoffwechsel der Lipoide, insbesondere der Sterine, vorläufig in vieler Beziehung noch unbefriedigendes Stückwerk ist und daß erst die Zukunft die Lösung noch mancher der Hauptprobleme bringen muß. Es ist zu hoffen, daß die Isotopenmethode, die uns schon so viele wertvolle Einblicke in den intermediären Stoffwechsel gebracht hat, auch bei den Lipoiden noch weiterführt. Was bisher in dieser Richtung schon bekannt und erhofft wird, findet sich in der vor kurzem erschienenen umfassenden *Monographie über „Künstliche radioaktive Isotopen in Physiologie, Diagnostik und Therapie"*, red. von H. SCHWIEGK (1953) verzeichnet. Soweit bisher bekannt, treten auch bei Krankheiten, insbesondere den Lipoidosen, keine anderen Lipoide auf als die normalen, bisher besprochenen.

Einen gewissen Einblick in den Lipoidhaushalt gibt der Gehalt des Blutes an den einzelnen Fettsubstanzen.

In der folgenden Tabelle 75 finden sich die von THANNHAUSER (Z) (1950) mit den neuesten und zuverlässigsten Methoden bestimmten Normalwerte sowie die wenigen bisher vorliegenden Analysen von BÜRGER (Z), EPPINGER (Z) und

Tabelle 5. *Lipoidgehalt des Blutserums in der Norm, bei der* Niemann-Pickschen *Krankheit, dem M.* Gaucher *und der* Hand-Schüller-Christianschen *Krankheit in mg %*

	Normalwert mg	Niemann-Picksche Krankheit mg	M. Gaucher mg	Hand-Schüller-Christiansche Krankheit mg	Bemerkungen
Totalfett	400—700	634—890 (614)	533—11.3 ([illegible])	558—8 8 (1.5)	
Neutralfett	0—200			—	
Gesamte Fettsäuren	00—500			(510)	
Gesamt Cholesterine	150—60	83—9 9 (196)	80—187 (100—137)	127—171 (19—34)	
Freies Cholesterin	30—35	44—104 (40 7)	18—48 (6 7—55 5)	65—112 (69—6)	
Cholesterinester	105—195	4—165 (15)	61—139 (73 3—81 5)	60—93 (1 8—1 4)	
Freies Cholesterin: Ester	1 : 1 7	0 65—1 5	—	1 : 0 7— 7	
Gesamtphospholipoide	150—0	143—4 6 (248)	1 5 [illegible] (95 5—119 3)	180—465 (2 8)	
Verseifbare Phospholipoide (Lecithin u. Cephalin)	110—230	—	—	—	
Sphingomyelin	10—30	(4)	(16 0)	—	
Cephalin	0—0	(8)		—	
Cerebroside	Spuren	—		—	
Lecithine	150—30	(248)		—	

Thannhauser u. Mitarb. (in Klammern eingefügt) von den 3 wichtigsten Lipoiderkrankungen.

Die Tabelle hinsichtlich der Lipoidosen ist mangels des in der Literatur bisher vorliegenden Analysenmaterials vorläufig noch sehr lückenhaft. Die Normalwerte schwanken so stark, daß nur große Abweichungen nach oben und unten als sicher pathologisch angesehen werden können.

Es ist bemerkenswert, daß sicher pathologische Werte nur hinsichtlich der Gesamtphospholipoide bei der Niemann-Pickschen Krankheit im Sinne der Erhöhung in einigen Fällen vorliegen.

Auch der Lipoidstoffwechsel wird *zentralnervös reguliert*. Allerdings liegen bisher nur die summarischen Versuche von Schrade mit der Methode der Luftfüllung der Hirnventrikel vor, die Hoff für diese Zwecke empfahl. Die Ergebnisse nach Lufteinwirkung bei Hunden brachten zum Teil erhebliche Senkungen des Gesamtfettes und eine mäßige Erniedrigung von Phosphatiden und Cholesterinen im Blutserum. Nach 24 Std. spätestens waren die Normalwerte wieder erreicht oder es war vorübergehend zu Hyperlipämien bzw. Hyperlipoidämien gekommen.

Durch diese Versuche ist bewiesen, daß sich vom Gehirn aus der Fett- und Lipoidgehalt des Blutes vorübergehend beeinflussen läßt. Von welcher Stelle aus das erfolgt, vermag diese, das ganze Gehirn unter pathologische Verhältnisse setzende Methode natürlich nicht anzugeben. Nach dem, was wir sonst über die zentrale Regulation des Fettstoffwechsels wissen, dürfte es aber wohl wahrscheinlich sein, daß das Zwischenhirn das Regulationszentrum enthält. Durch Setzung ganz umschriebener Dauerschädigungen in diesem Gehirnteil analog der Versuche von Grafe u. Mitarb. läßt sich diese Frage wahrscheinlich definitiv entscheiden. Vorläufig fehlt es aber meines Wissens noch an solchen Untersuchungen.

Erwähnt sei schließlich, daß sämtliche Lipoide in Blut und Organen nicht frei, sondern an Eiweiß gebunden vorkommen. Nerking vermutete das schon vor 50 Jahren. Macheboeuf isolierte 1928 solche Fetteiweißverbindungen im Serum. Norbert Thorell u. a. bestätigten das. Cohn konnte zu α- bzw. β-Globulinen 2 verschiedene Lipoproteine α und β trennen.

b) Einteilung der Lipoidosen

Da wir uber die tieferen Ursachen der pathologischen Lipoidspeicherung noch nichts wissen kommt fur die Lipoidosen die am meisten befriedigende atiologische Einteilung vorlaufig nicht in Betracht

Sie wird daher am zweckmaßigsten orientiert an der chemischen Natur des Einschlußmaterials sofern man sich nicht mit einer einfachen Aufzahlung der in Betracht kommenden Krankheiten begnugen will was sehr unbefriedigend ist Bei der unterschiedlichen und chemisch geklarten Art der Einschlusse *ergibt sich* fur M Gaucher und Niemann Picksche bzw Tay Sachssche Erkrankung die Einteilung von selbst Schwieriger ist sie bei den haufigeren und vielgestaltigeren Cholesterinosen oder Xanthosen Bürger (Z) unterscheidet diese nach dem vor *wiegenden Sitz (osuar cutan visceral) wobei er die Psoriasis und Gefaßxanthoma* tose mit einbezieht Thannhauser (Z) legt neuerdings auf Grund eines außer ordentlich großen Materials aus ganz Amerika seiner Einteilung die chemischen Blutbefunde zugrunde und unterscheidet hypercholesteramische hyperlipamische und normalcholesteramische Xanthomatosen die er im einzelnen zum Teil sehr weitgehend unterteilt

Am einfachsten ist die folgende vor allem pathologisch anatomisch orientierte Systematik von Letterer (Z) (Tab 76)

Tabelle 76 *Systematik der Lipoidosen nach Art des eingelagerten Lipoids (nach* Letterer*)*

Cholesterin (freies Cholesterin) Chol Fettsaureester		Phosphatid (Sphingomyelin)		Cerebrosid (Kerasin)
Chol Granulomatose (*Hand*sche Krankheit)	Cholesterinosen 1 *Haut* (Xanthelasmen) 2 Innere Organe a) Herz u Gefaße b) Stoffwechsel c) Nervensystem	Niemann Picksche Krankheit Phosphatid Hepatosplenomegalie	Familiare amaurotische Idiotie	Gaucher Krankheit Cerebrosid Hepatosplenomegalie

Da von allen Autoren heute die Einteilung nach chemischen Gesichtspunkten durchgefuhrt wird so scheint es mir konsequent diese auch bei der Gliederung der Cholesterinosen (Xanthosen) beizubehalten Ich halte daher in Anlehnung vor allem an Thannhauser (Z) folgende auch von Peinwein (Z) in ahnlicher Weise vorgenommene Einteilung nach dem gegenwartigen Stande unserer Erkenntnis fur am zweckmaßigsten wobei in der Gruppe der normocholesteramischen 2 neue Unterformen von mir aufgenommen wurden

I Die Cholesterinosen (Xantomatosen)

1 Hypercholesteramische Xanthomatosen

α) *Essentielle familiare Formen*

β) Sekundare Formen bei Lebererkrankungen

γ) Sekundare Formen bei Myxodem

2 Normocholesteramische Xanthomatosen

α) Primare Hand Schüller Christiansche Krankheit

Anhang Eosinophiles Knochenadenom (Lichtenstein Jaffé u Abt Letterer Siewesche Krankheit)

β) Die cerebrale Form generalisierter Xanthomatose von Bogaert Scherer Epstein

γ) Sekundare Xanthomatosen im entzundlichen Gewebe und in Tumoren

δ) Die Lipocalcinogranulomatose von Teutschlander Andreas

II Phosphatid Lipoidosen
a) NIEMANN PICKsche Krankheit
b) Familiare amaurotische Idiotie (TAY SACHS)
c) PFAUNDLER HURLERsche Krankheit (Dysostosis multiplex Gargoylismus)
III Cerebrosidlipoidose (M GAUCHER)

A L FROEHLICH (Antwerpen) dem wir eine sehr eingehende neue Monographie (1951) über die Xanthomatosen verdanken benutzt im Gegensatz zu THANNHAUSER nicht die Cholesterinamie sondern die Lipamie als Einteilungsprinzip und unterscheidet Xanthomatosen mit und ohne Hyperlipamie

THANNHAUSER [2 Auflage S 314ff (1950)] hat merkwurdigerweise unter den Cholesterinosen auch die VON GIERKEsche Glykogenose eine typische Erkrankung des Kh Stoffwechsels mitbehandelt da sie meist wenn auch nicht immer mit Lipoidamie einhergeht

Die wichtigen Fragen ob die Lipoidosen eine humorale oder cellularautochthone Entstehung haben und welche Rolle das manchmal noch vorhandene Granulationsgewebe dabei spielt mussen bei jeder einzelnen Form getrennt besprochen werden

c) Klinische Symptomatologie und Verlaufsarten

α) Die Cholesterinosen (Xanthomatosen)

Diese Gruppe von Lipoidosen ist die großte und gestaltenreichste Sie umfaßt eine große Anzahl von Krankheiten und Anomalien sehr verschiedener Dignitat Sie gehen von harmlosen lokalen Speicherungen bis zur schweren meist todlichen Allgemeinerkrankung Gemeinsam ist allen eine pathologische Speicherung von Cholesterin oder meist Cholersterinestern Vor allem THANNHAUSER (Z) hat sich in den letzten Jahren bemuht diese zahlreichen Krankheitsbilder nach chemischen und zum Teil histologischen Gesichtspunkten in ein System zu bringen das sehr weitgehend spezialisiert ist Nur die wichtigsten Formen konnen hier aufgefuhrt werden

αα) Normocholesterämische Xanthomatosen

Die HAND SCHÜLLER CHRISTIANsche Erkrankung (Eosinophile xantomatöse Granulome nach THANNHAUSER) Diese seltene Erkrankung von den Pathologen auch als Lipoidgranulomatose bezeichnet wurde 1893 zuerst von HAND auf Grund des Sektionsbefundes einer eigenartigen Granulomatose beschrieben ohne daß es ihm zum Bewußtsein kam daß er eine neue Krankheit entdeckt hatte Das geschah erst 1921 an der Hand einer neuen Sektion und auf Grund inzwischen erfolgter klinischer Beobachtungen Die ersten klinischen Beschreibungen erfolgten durch SCHÜLLER (1915) und CHRISTIAN (1919)

Die Krankheit ist sehr selten ATKINSON konnte bis 1937 103 Falle mit 23 Sektionen aus der Weltliteratur zusammenstellen FROHLICH zahlte 1951 300 Falle und heute durften es uber 350 sein Ich selbst habe 3 gesehen Meist werden Kinder im jugendlichen Alter (3—5 Lebensjahr) Knaben etwa 3mal so häufig als Madchen betroffen Nur selten setzt die Krankheit nach dem 20 Lebensjahr ein und verlauft dann meist sehr chronisch

Das HAND SCHÜLLER CHRISTIANsche Leiden ist eine Lipoidgranulomatose d h die Speicherung erfolgt in einem besonderen Granulationsgewebe das an Lymphogranulomatose erinnert und dessen Sitz und Ausdehnung fur die klinischen Erscheinungen maßgebend ist

Milz und Lebertumoren werden in etwa $^1/_3$ der *Fälle* gefunden Sie erreichen nie erhebliche Grade Auch hier spielen Lipoidanhäufungen eine Rolle aber auch Stauungen kommen in Betracht

Der *cytologische Blutbefund* ist im Anfang normal erst wenn das Knochenmark stärker mit Lipoideinlagerungen beteiligt ist entwickelt sich manchmal eine beträchtliche sekundäre Anämie mit normalem Farbeindex *Die Leukocyten* sind meist vermehrt ohne ausgesprochene Eosinophilie

THANNHAUSER (Z) erwägt die Möglichkeit ob bei der generalisierten Form die akute Reticuloendotheliose des Kindesalters von LETTERER SIEWE das Frühstadium darstellt zumal histologisch Übergänge von dieser Erkrankung in das HAND SCHÜLLER CHRISTIANsche Leiden beschrieben wurden LETTERER (Z) selbst ist nicht dieser Ansicht

In der Entwicklung der eosinophilen xanthomatotischen Granulomherde unterscheiden HOLM TEILUM u CHRISTENSEN 4 Stadien eine hyperplastisch proliferative eine granulomatöse eine xanthomatöse und bei der Rückbildung eine fibröse Phase

Der *Verlauf* der HAND SCHÜLLER CHRISTIANschen Krankheit ist sehr wechselnd Im allgemeinen läßt sich wie bei allen Lipoidosen sagen daß sie je früher sie auf tritt desto schwerer verläuft Je später sie sich entwickelt um so chronischer wird das Leiden so daß Lebensalter bis zu 69 Jahren erreicht wurden

Ferner sind von maßgebender Bedeutung Sitz und Größe der Destruktionserscheinungen durch das Granulationsgewebe Beschränkung auf Haut und Knochensystem sind am günstigsten (M S SOSMAN)

Am ungünstigsten ist die Beteiligung des Gehirns bzw der Hypophyse und der Lungen wegen der Kreislaufschädigungen

Während die Pathologen nach EPPINGER (Z) ursprünglich nur eine Beobachtungsdauer zwischen 4 Monaten und 4 Jahren angaben wissen wir heute daß das nur für die Frühfälle gilt aber selbst bei einem 4jährigen Kinde bei dem noch außer dem ein Diabetes insipidus vorlag konnte TOSCANO eine weitgehende Ausheilung nach 7jähriger Dauer beobachten Es kommen nicht nur Remissionen vor sondern sogar Heilungen oder an solche grenzende Besserungen So weist EPPINGER (Z) darauf hin daß der erste Kranke von SCHÜLLER 15 Jahre später noch einmal von MARUM u LYON nachuntersucht wurde mit dem Ergebnisse daß die Schädelveränderungen fast ganz ausgeheilt waren

Auch BEUMER hat einen Fall mitgeteilt in dem alle Erscheinungen der Krankheit mit Ausnahme des Diabetes insipidus verschwunden waren Das gleiche gilt für eine Patientin von WAGNER u PARNAS die EPPINGER (Z) nachkontrollierte Hier war sogar eine völlige Restitutio ad integrum eingetreten da ein Diabetes insipidus nie bestanden hatte

Die *Diagnose* des voll entwickelten Krankheitsbildes macht für den der dieses Leiden kennt und daran denkt wohl nie Schwierigkeiten vor allem wenn das Skeletsystem genau untersucht wird Anfangsstadien in denen Exophthalmus und Landkartenschädel fehlen sind allerdings schwieriger zu erkennen Wegweisend sind hier oft Stomatitis und anscheinend unmotivierter Zahnausfall sowie plötzlich auftretender Diabetes insipidus beim Kleinkinde

THANNHAUSER [(Z) 2 Aufl S 414] weist auf 3 Fälle der Literatur hin die differentialdiagnostisch überhaupt nicht sicher zu klären waren

Leitender Gesichtspunkt für die *Therapie* ist das Bestreben den Cholesterinstoffwechsel und die Lipoidablagerungen in den Geweben auf ein Mindestmaß zu beschränken ROWLAND hat zuerst über Erfolge einer lipoidfreien Ernährung bei dieser Krankheit berichtet Er vermochte damit in einem Falle das Blutcholesterin im Laufe eines Jahres von 317 auf 111 mg % herabzusetzen die Knochen

veranderungen erheblich zu bessern und die Polydipsie zu beseitigen BÜRGER (Z) EPPINGER (Z) THANNHAUSER (Z) u a empfehlen gleichfalls diese diatetische Behandlung von der Erfolge im allgemeinen nur in den Anfangsstadien zu er warten sind

Die *Kost* fur die THANNHAUSER (Z) genaue Diatzettel entworfen hat darf Fett in Mengen von etwa 100—150 g nur in Form von pflanzlicher Margarine und reinem Öl enthalten Eier Milch und Milchprodukte sowie Fleisch und Innereien sind streng zu vermeiden Es handelt sich also im wesentlichen um eine streng vegetabile Kost mit rein pflanzlichem Fett Auch die Margarine die sehr verschiedene Zusammensetzung haben kann darf nur aus Pflanzenfetten bestehen Erstens sind diese lipoidarm und zweitens werden die in ihnen enthaltenen Sterine vom tierischen Darm nicht resorbiert

Empfohlen wird außerdem von SOSMAN u a *Rontgentiefenbestrahlung* der xanthomatosen Herde deren Granulationsgewebe am Weiterwuchern gehindert oder sogar zur bindegewebigen Vernarbung gebracht werden kann (Zusammen fassendes bei FISCHENDORF)

Unsere Kenntnis von der *chemischen Zusammensetzung* des Blutes hinsichtlich ihres Fettgehaltes ist noch luckenhaft da noch zu wenig Analysen vorliegen und diese ahnlich wie in der Norm sehr erheblich streuen

Eine ausgesprochene Lipamie mit 1153 mg Gesamtfett und 238 mg % Gesamt cholesterin wurde nur einmal von HOFER gefunden Die von EPPINGER (Z) zusammen gestellten Zahlen von seinen Kranken und die von BÜRGER (Z) schwanken fur das Gesamtcholesterin in den normalen Grenzen von 127—171 mg % BÜRGER (Z) findet in 18 Analysen die er aus der Literatur zusammenstellte in der Halfte der Falle erhohte Werte Dabei gibt er allerdings als hochsten Normalwert 200 mg an eine im Hinblick auf die neueren Analysen von SCHOENHEIMER und SPERRY deren Normalwerte bis 260 mg % ansteigen nichtpathologische Menge Sicher erhoht ist wohl der schon genannte Wert von ROWLAND von 317 mg % THANNHAUSERS (Z) Zahlen sind ganz vorwiegend normal Man muß daher annehmen daß zwar vereinzelt erhohte Cholesterinwerte im Serum vorkommen konnen daß sie aber nicht zum Wesen der Krankheit gehoren Wie vorsichtig man mit Schluß folgerungen aus Blutanalysen allein sein muß zeigt eine Beobachtung von BÜRGER u GÖTT mit einer Erhohung der Blutphosphatide auf fast das Doppelte der Norm (456 mg % gegenuber Maximalwert von 250 mg %) schon beim Gesunden

Bei *Belastungen mit Cholesterin* (3 g in 100 cm³ Olivenol nach BÜRGER) fanden SCHAAF sowie KARTAGENER u FISCHER paradoxe Reaktionen indem das Blut cholesterin nicht anstieg sondern eher absank was auf sofortige Abgabe an das Granulomationsgewebe zuruckgefuhrt wird

Von großerer Bedeutung als die Blutbefunde sind *Analysen des Granulomations gewebes* Leider sind diese nur sehr sparlich vorhanden BÜRGER und KIRCHHEISEN [Lit bei BÜRGER (Z)] fanden fur Herkunft aus Humerus bzw Rippe ein Gesamt cholesterin in Hohe von 2 98—6 0 % des Feuchtgewichts oder 5 62 (BÜRGER (Z)) des Trockengewichts abnorm hohe Werte Sehr viel hoher sind noch die Zahlen von EPSTEIN u LORENZ sowie von THANNHAUSER (Z) fur die Milz (34 7 % Gesamt fett 18 6 % Gesamtcholesterin der Trockensubstanz) Nach ihren Analysen be standen die getrockneten Granulommassen zu ⅓ aus atherlo lichen Lipoiden davon die Halfte Cholesterinen Der Gesamtcholesteringehalt des Gewebes ist 7—20mal großer als in den entsprechenden Gewebsstucken normaler Menschen

Fur die Genese der HAND SCHULLER CHRISTIANschen Krankheit ist wichtig daß nicht nur im Lipoidstoffwechsel sondern auch im Kohlenhydrathaushalt in ein zelnen Fallen Anomalien gefunden wurden und zwar Hypoglykamien bis 50 mg % und wenn er BÜRGER (Z) denkt dabei an eine Kupplung dieser beiden Stoffwechsel

reihen in dem Sinne daß die Kohlenhydrate in abnorm starkem Maße zur Fett bildung herangezogen werden und daher der Blutzucker absinkt Er sieht in der *Hypoglykämie eine Stütze seiner Ansicht* daß es sich bei der HAND SCHÜLLER CHRISTIANschen Krankheit um eine primare Stoffwechselstörung handelt

Auf die Pathogenese soll erst später im Zusammenhang mit den pathologisch anatomischen Befunden eingegangen werden

In das Gebiet der Cholesteringranulomatose gehören noch 2 neuentdeckte Krankheitsbilder das eosinophile Knochengranulom von LICHTENSTEIN JAFFÉ (1940) und die ABT LETTERER SIEWEsche Krankheit

Im ersteren Falle finden sich osteolytische Knochenläsionen mit dem histo logischen Bilde von Granulomen Histiocyten Riesenzellen und reichlichen eosino philen Granulocyten besonders bei Kindern Die betroffenen Bezirke sind an geschwollen Von den Autoren wurde dieses Leiden zunächst als eine selbständige Krankheit aufgefaßt dann aber kamen Kliniker und Pathologen [Lit bei *G SCHETTLER (Z) S 640] und schließlich auch JAFFÉ u LICHTENSTEIN selbst zu* der Überzeugung daß es sich um eine Frühform der HAND SCHÜLLER CHRISTIAN schen Krankheit handelte

Seit 1940 sind über 200 Fälle mitgeteilt Der Verlauf ist fast immer gutartig JAFFÉ u LICHTENSTEIN u a vermuten eine infektiöse evtl virusbedingte Ätiologie Die gleiche Annahme wird auch von einzelnen Autoren für die ABT LETTERER SIEWEsche Krankheit geäußert

Diese wurde zuerst 1924 von LETTERER beschrieben Weitere Kasuistik sam melte (1933) SIEWE ABT u DENENHOLZ gaben ihr dann 1936 den Namen LETTE RER SIEWEsche Erkrankung Bis 1948 sind 24 Fälle beschrieben worden (Lit bei SCHAFFER) dazu kommen (1954) 4 weitere von FRÜHLING u Mitarb

Die nur bei Kleinkindern vorkommende Krankheit geht mit Lymphknoten Milz und Lebertumor Knochendestruktionen sekundärer Anämie hämor *rhagischer Diathese und Dermatitis einher Sie verläuft stürmisch und die Prognose* ist immer infaust

Während die ersteren Autoren dieses Leiden als eine selbständige Krankheit auffaßten betrachten HAUSMANN u WALTHARD u a sie als eine septische Verlaufs form der HAND SCHÜLLER CHRISTIANschen Krankheit

Die cerebrale Form generalisierter Xanthomatose BOGAERT SCHERER u EPSTEIN beschrieben 1937 an der Hand von 2 Fällen eine eigenartige familiäre Form der Xanthomatose bei der neben xanthomatosen Tumoren an den Beinen Xanthe lasmen der Augenlider Katarakt und nervöse Störungen vorhanden waren Der eine Kranke war imbecill der andere litt an paranoischen Ideen Daneben kam es aber zu ausgesprochen organisch neurologischen Erscheinungen Bei dem Manne bestanden Muskelatrophien und Pyramidenbahnzeichen sowie bulbäre Störungen mit myoklonischen Zuckungen des Gaumensegels und der Kniemuskulatur da *neben merkwürdigerweise auch Sensibilitätsstörungen* an den Beinen so daß das Krankheitsbild an amyotrophische Lateralsklerose mit beginnender Bulbar paralyse erinnerte Bei der Sektion ergaben sich Cholesterinherde sowohl im Gehirn wie im Rückenmarke Es ließen sich sogar im oberen Halsmark Cholesterin nadeln histologisch und polarimetrisch nachweisen

Auch bei der Frau bestanden doppelseitige Pyramidenzeichen aber keine Muskelatrophien Eine multiple Sklerose konnte ausgeschlossen werden

Die *chemische Untersuchung* eines großen xanthomatosen Tumors am Unter schenkel beim Manne der auch deutliche röntgenologische Erscheinungen machte ergab 16 2% Cholesterin pro 100 g Trockensubstanz Die Cholesterinwerte im Blute waren nicht erhöht

EPSTEIN hat 3 weitere Fälle der offenbar sehr seltenen Erkrankung mitgeteilt BÜRGER (Z) denkt an Übergänge zur NIEMANN PICKschen Krankheit

Xanthomatosen in entzündlichen Geweben und echten Tumoren Xanthomzellen finden sich manchmal als Begleiterscheinungen einer Entzündung besonders an der Brust Auch bei der Ostitis fibrosa cystica mit ihrer fibrösen Dysplasie können sie vorkommen WHIPPLE hat ferner eine intestinale Lipoiddystrophie mit xanthomatoser Umwandlung der Mesenteriums beschrieben

Ferner kommen Xanthomzellen in einer Reihe von Mischtumoren wie Xanthofibrom Xantholymphangiom xanthomatosen Riesenzellentumoren und Epitheliomen vor In diese Gruppe gehören wahrscheinlich auch die relativ seltenen Fälle von echter Lymphogranulomatose in denen das Granulomationsgewebe an einzelnen Stellen Cholesterin in erheblichem Maße speichert Ich habe 2 derartige Kranke die LETTERER dann sezierte klinisch verfolgt Es war wohl kein Zufall daß sie kompliziert waren durch schwere Knochendestruktionen an Wirbelsäule und Becken und daß gerade hier wie bei der HAND SCHÜLLER CHRISTIANschen Krankheit das wuchernde Granulomationsgewebe von Schaumzellen die sich nicht sicher von denen bei der genannten Krankheit histologisch unterscheiden durchsetzt war

In allen diesen Fällen ist der Cholesteringehalt des Blutserums normal Die Genese ist vorläufig unklar THANNHAUSER (Z) denkt an die Umwandlung jugendlicher polyvalenter Reticulumzellen und Histiocyten in Schaumzellen unter Neubildung von Cholesterinen aus Fetten

In diese Gruppe normocholesterinämischer Lipoidosen sind wahrscheinlich auch die eigenartigen Fälle von Fett und Lipoidablagerungen in und jenseits der Darmwand einzureihen Klinisch verlaufen sie z T unter dem Bilde einer sprueartigen Erkrankung Autoptisch sind sie von FROBOESE KOBERLE KLOOS POSSLE u a [Lit bei LETTERER (Z)] näher untersucht FROBOESE beschrieb eine Xanthomatose der Dünndarmschleimhaut mit starker Einlagerung von Schaumzellen die ein Cholesterin Fettgemisch ohne P und N haltige Fette enthielten

Ähnlich lagen die Dinge im Falle von KOBERLE Bei KLOOS betraf die Lipoideinlagerung nicht nur die Submucosa der Darmwand sondern auch das Bindegewebe des Mesenteriums und die Lymphknoten und es kam zur Entwicklung von Granulomationsgewebe KLOOS nimmt als Ursache primäre Resorptionsstörungen infolge Fehlleistungen des Darmepithels an

Bei den Kranken von ROSSLE und KORSCH (unter POSSLE) lag eine sklerosierende Xanthomatose der gesamten Mesenterialplatte vor wobei die Lymphbahnen mit Schaumzellen gefüllt waren während der Darm frei befunden wurde

In keinem dieser Fälle waren sonst im Körper Xanthome zu finden so daß es sich um eine in Darm und Mesenterium lokalisierte nur anatomisch chemisch feststellbare Lipoidose gehandelt hat

Über den Fett Lipoidgehalt des Serums fehlen begreiflicherweise Angaben doch ist es sehr unwahrscheinlich daß Abweichungen von der Norm vorgelegen haben Über einen Fall von hypercholesterinämischer Xanthomatose mit starker Beteiligung von Sehnen und Nervensystem (spastische Lähmung mit Ataxie) berichtete kürzlich LYONS (1938)

Lipocalcinogranulomatose In die Gruppe der normocholesterinämischen Xanthomatosen gehört meines Erachtens als Sonderform auch die zuerst 1935 von TEUTSCHLÄNDER beschriebene und dann 1919 von E ANDREAS weiterstudierte Lipocalcinomatose TEUTSCHLÄNDER stellte sie zuerst pathologisch anatomisch 1916 bei einer Zungengeschwulst fest und trennte sie von der Myositis ossificans progressiva ab Bei einem 10 jährigen Bruder dieser Kranken stellte 1919 ANDREAS einen analogen Tumor am linken Ellbogen fest der verkalkt war und bei der Operation an mehreren Stellen eine gelbe rahmige eiterartige Flüssigkeit ent

hielt Das untersuchte Gewebe enthielt große Mengen von Gesamtlipoiden und Cholesterin Cholesterin und Kalkspiegel im Blute waren normal (dort auch weitere Beobachtungen und Sel tionsbefunde) Die Krankheit ist harmlos Wahrscheinlich bestehen Kalkstoffwechselstorungen Beziehungen zu Epithel korperchenstorungen sind noch umstritten (Lit bei ANDREAS)

ββ) Hyperlipamische Xanthomatosen

Sie sind durch ein milchig getrubtes manchmal sogar sahneartiges Serum gekennzeichnet Der Fettgehalt betragt das 5—20fache der Norm auch die Lipoide und zwar sowohl Cholesterine wie Phosphatide sind vermehrt aber nur um das 2—5fache der normalen Werte

Idiopatisch familiare Formen BÜRGER u GRÜTZ beschrieben 1932 als hepato plenomegalische Lipoidose bei Kindern ein Krankheitsbild dessen wesentliche Merkmale Dauerhyperlipoidamie Leber und Milzvergroßerung Heiserkeit und tumorartige Haut und Schleimhautveranderungen sind Zu Ikterus und Ascites kam es nie Subjektiv sind manchmal kolikartige Schmerzen vorhanden Die xanthomatosen Eruptionen die gewohnlich von einem roten entzundlichen Hof umgeben sind konnen kommen und gehen und manchmal langere Zeit fehlen OPITZ FRANKLIN HOLT u Mitarb GOODMANN und HARSDORF u Mitarb THANN HAUSER (Z) (dort Lit) u a beschrieben ahnliche Falle

Der Gehalt des Serums an Neutralfett und Fettsauren ist nuchtern sehr erheb lich derjenige an Cholesterinen und Phosphatiden weniger stark erhoht THANN HAUSER (Z) fand Werte bis 7 2 mg % fur Fettsauren 6 57 mg % fur Neutralfett 0 9 mg % fur Gesamtcholesterin 175 mg %

Als charakteristisch gibt BÜRGER (Z) die Reaktion auf Cholesterinbelastung (5 g in 100 g Olivenol) an Wahrend Gesamtfett und Gesamtcholesterin wesentlich abnehmen erfahren die Phosphatide eine erhebliche Zunahme

Es ist also die gleiche Reaktion wie sie SCHAAF sowie KARTAGENER u FISCHER auch bei der HAND SCHULLER CHRISTIANschen Krankheit gefunden hatten Es ist anscheinend zu einer Entmischung der Serumlipide mit Ausfall und Speicherung gekommen Es handelt sich vermutlich um eine echte Retentions hyperlipamie Das geht vor allem auch daraus hervor daß sie therapeutisch durch eine fettfreie Kost sich sehr gunstig beeinflussen laßt Nicht nur das Serum laßt sich wieder normalisieren sondern auch die Xanthome und sonstigen Krankheits erscheinungen auch Milz und Lebertumor gehen allmahlich zuruck An der Haut konnen noch Narben und Pigmentierungen an die ausgeheilte Krankheit erinnern Das ist im wesentlichen dadurch moglich daß die schwer abbaubaren Schaum zellen nur in geringer Menge vorhanden sind Die Ursache des Leidens ist vollig unbekannt

Die idiopatische Hyperlipamie bei Erwachsenen Es handelt sich im Prinzip um das gleiche Leiden wie bei Kindern Die Lokalisation der Xanthome betrifft aber vorwiegend die Haut Leber und Milzvergroßerung konnen vorhanden sein sind aber nicht obligatorisch und erreichen nie die hohen Grade wie bei Kindern Manchmal besteht eine leichte Glykosurie und haufiger eine Hyperglykamie Das Zusammentreffen von Lipamie und Glykosurie hat zu Verwechslungen mit diabetischer Xanthomatose gefuhrt Eine entsprechend eingeleitete diatetische und Insulinbehandlung vermag zwar den Kohlenhydrathaushalt zu normalisieren aber die Hyperlipamie bleibt bestehen Sie verschwindet erst bei fettfreier Kost die auch die Storungen des Kohlenhydratstoffwechsels gunstig beeinflußt Auch hier erfolgt auf eine zweckmaßige Diat eine vollkommene Heilung Bisher starb nur ein Kranker infolge einer interl urrenten Krankheit

Symptomatische sekundare Formen Auch der unbehandelte *Diabetes* kann mit Xanthomen einhergehen doch soll darauf erst spater bei der Besprechung dieser Krankheit eingegangen werden

Auch sonstige Erkrankungen des *Pankreas* vor allem die akute *Pankreatitis* kann zu Steigerung des Blutfett und Lipoidgehaltes fuhren Bei der akuten Form kommt es gewohnlich nicht zu einer Eruption von Xanthomen da sie entweder rasch abklingt oder zum Tode fuhrt Anders bei der chronischen Form Hier kann eine an sich sehr seltene Hyperlipamie manchmal bestehen bleiben und falls sie hohe Grade erreicht zum Auftreten von Xanthomen vorwiegend in der Haut fuhren

Hyperlipamie findet sich haufiger auch bei der Glykogenspeicherkrankheit von F v GIERCKE (Zusammenfassendes bei SIEGMUND und BEUMER) aber Xanthome werden nur sehr selten (vgl BEUMER) gefunden THANNHAUSER (Z) setzt die Hyperlipamie bei dieser Krankheit in Parallele zur Hyperlipamie bei schwerem unbehandeltem Diabetes und sieht das Verbindende in der Unmoglichkeit von genugendem Zuckerabbau allerdings verschiedener Genese Infolgedessen muß Depotfett mobilisiert werden so daß die Hyperlipamie als Transportform aufzufassen ist Bei der VON GIERCKEschen Krankheit ist die Leber mit Neutralfett angefullt im Gegensatz zu den genannten idiopathischen Formen

Schließlich kommt es auch bei *chronischen Nierenleiden* manchmal zu einer Hyperlipamie die neben dem Neutralfett auch in ahnlicher Starke das Cholesterin umfaßt Es gilt dies nicht nur fur die Lipoidnephrosen sondern auch fur einzelne Falle von chronischer Nephritis mit starkem nephrotischem Einschlage und von lipamischer Nephrose

Die Ursache ist unbekannt Ob Zusammenhange mit der meist vorhandenen Hypoproteinamie vorliegen oder Fernwirkungen von den erkrankten Nieren ist noch unentschieden Hochstwahrscheinlich handelt es sich auch hier um eine Transporthyperlipamie Zur Xanthombildung scheint es *nie zu kommen* [Diskussionen bei S THANNHAUSER (Z1) 2 Aufl S 332]

DEBUSMANN u LEINBROCK vertreten allerdings den Standpunkt daß es sich bei der Lipoidnephrose um eine primare Lipoidstoffwechselstorung handelt Genaue chemische Analysen der Organe bei einem 21 jahrigen Kinde das an typischer Nephrose erkrankte ergaben stark erhohte Werte fur die Fettextrakte aller Organe die sowohl das Neutralfett wie die Lipoide betrafen Im Gehirn waren 121 mg % Cholesterinester vorhanden die sonst dort ganz fehlen In der Niere bestand nur eine trube Schwellung DEBUSMANN folgert daraus daß die Lipoide der Organe der primare Vorgang ist und daß erst sekundar die Niere typisch erkrankt

LEITERER (7) meint wohl mit Recht daß die starke Hypoproteinamie die den Fetttransport erschwert die primare Ursache der Organlipoidose ist

γγ) Hypercholesterinämische Xanthomatosen

Diese Form der Cholesterinosen liegt dann vor wenn die Blutfetterhohung sich fast ausschließlich auf das Cholesterin und seine Ester bezieht die bis zum 5fachen des Normalgehaltes ansteigen konnen Die Mengen von Neutralfetten und Phosphatiden sind entweder ganz normal oder ganz geringgradig erhoht Dementsprechend ist das Serum klar und durchsichtig

Essentielle familiare Formen Die hier auftretenden Xanthome betreffen teils isoliert teils kombiniert Augen Sehnen Arterienintima und Endokard wahrend alle anderen Organe freibleiben

Die Hautxanthome sind orangegelb und bestandig Sie lassen sich ahnlich Lipomen auch diatetisch nicht beeinflussen Hauptlokalisation stellen sind Augenlider Hals Rumpf sowie Außenseiten der Ellenbogen und Kniegelenke seltener

und Gesicht Ohren Finger und Gesäß betroffen *Die Knoten können manchmal* zumal wenn die darüberliegende Epidermis nicht verfärbt ist wie echte Tophi aussehen so daß BÜRGER (Z) von einer Lipoidgicht gesprochen hat Die Dermatologen nennen es Xanthoma tuberosum

Am häufigsten und sinnfälligsten sind wohl die gelben Xanthomknoten an den *Augenlidern oder in ihrer Nachbarschaft Ich kenne Familien* in denen fast jedes Mitglied davon betroffen ist meist erst im Alter

Die Sehnenxanthome sitzen an der Unterlage meist fest auf so daß sie manchmal für rheumatische Knoten gehalten werden zumal wenn ihre gelbe Farbe nicht durchschimmert

Während die beschriebenen Xanthome harmloser Natur sind selten Beschwerden machen und höchstens verunstalten sind die Xanthome der großen Gefäße und des Endokards sehr gefährlich und haben schon oft zu plötzlichen Todesfällen geführt

W LEUBE (zit nach LEHZEN u KNAUSS) stellte 1887 zum ersten Male die Diagnose *Xanthomaendokardie* bei einem damals 9jährigen Mädchen mit allgemeiner Xanthomatose und Mitralinsuffizienz nachdem FAGGE (1873) FOX (1879) und POENSGEN (1887) schon ähnliche Fälle mitgeteilt hatten [Lit und eigene Beobachtungen bei THANNHAUSER (Z) 2 Aufl S 131 ff]

LEHZEN u KNAUS haben die Kranken der LEUBEschen Beobachtung weiter verfolgt *Das Kind starb ohne Prodrome innerhalb von 24 Std mit den Zeichen* schwerster Atemnot und Lungenödem Die Sektion ergab als Grund den Abriß xanthomatös degenerierter Klappensegel Über ähnliche Beobachtungen berichtete 1910 ARNING Die Mutter und 5 von 9 Kindern litten an allgemeiner Xanthomatose 3 davon starben plötzlich mit 16 21 und 26 Jahren 2 davon beim Tanzen Die *beiden übrigen litten an Herzfehlern und starben daran Auch hier ergab die* Obduktion schwerste Veränderungen an Coronargefäßen und Aorta Ähnlich lagen die Dinge bei einer 19jährigen Abiturientin von HESS die aus voller Gesundheit 2 Std nach dem Abendessen an den Zeichen schwerster akuter Herzinsuffizienz erkrankte Nach 26 Std starb sie daran im Krankenhaus wo eine hochgradige *allgemeine Xanthomatose einschließlich der Aorta* die seit dem 7 Lebensjahre bestanden haben soll festgestellt wurde

THANNHAUSER (Z) erwähnt monosymptomatische Fälle in denen nur die Kranzarterien betroffen waren Die Kranken litten an anginösen Beschwerden und starben an akutem Coronarverschluß

Die Xanthomzellnester sitzen gewöhnlich in oder unter der Intima der Arterien

Sekundäre Formen bei Leber Pankreas und Schilddrüsenerkrankungen THANNHAUSER (Z) beschreibt in seiner letzten Darstellung eine biliäre bzw peri cholangoitische Lebercirrhose die durch chronischen jahrelang dauernden Ikterus Leber und Milztumor sowie multiple Hautxanthome gekennzeichnet war Die Krankheit *die nur Frauen betrifft entwickelt sich langsam unter zunehmendem* Occlusionsikterus Bei der Sektion wurden teils xanthomatöse Veränderungen an den großen Gallenwegen teils Pericholangoitiden mit Obliteration der feineren Gallencapillaren unter Freilassung der großen Gallengänge gefunden Der Tod erfolgte gewöhnlich durch Verblutung aus geplatzten Oesophagusvaricen

Im Serum ist der Gehalt an Cholesterin und Cholesterinestern sowie Phosphatiden bis zum 8fachen der Norm erhöht Erst gegen Ende der Krankheit sinkt der Lipoidspiegel etwas ab

Auch primäre nicht cirrhotische Lebererkrankungen und Hämochromatosen können mit Hautxanthomen einhergehen Das ist besonders dann der Fall wenn *das Pankreas mit erkrankt ist*

Auch bei *Myxödem* finden sich hin und wieder aus unbekannten Gründen Hypercholesterämien. Das spricht dafür, daß auch die Schilddrüse im Cholesterinhaushalt eine Rolle spielt. Nur selten kommt es bei Insuffizienz der Thyreoidea zu Hautxanthomen. Längere und starke Schilddrüsendarreichung pflegt sie zu beseitigen und den Lipoidgehalt des Blutes wieder zu normalisieren.

Anhang. Die Stellung der Psoriasis.

BÜRGER u. GRÜTZ rechnen auch die Psoriasis zu den Lipoidosen und zwar der cutanen Form der Cholesterinosen. Maßgebend dafür waren ihnen folgende Gründe: Erstens sind die Schuppen der Psoriatiker reicher an Lipoiden als die Schuppen normaler Haut oder anderer Hautleiden. Zweitens zeigt nüchtern das Serum dieser Kranken einen höheren Gehalt an Gesamtfett, Cholesterinen und unverseifbaren Restsubstanzen als in der Norm. Drittens steigt bei Ölcholesterinbelastungen der Lipoidspiegel im Blutserum bei Psoriatikern geringer an als bei Gesunden. Viertens führt eine fettarme Kost in der Regel zu einer Besserung des Leidens. Die erstere Tatsache ist unbestreitbar und schon länger bekannt. GRÜTZ konnte in geeigneten Fällen das Einströmen der Lipoide vom Capillarsystem der Cutis in die Epidermis direkt verfolgen. Zu denken gibt allerdings die von BLANKENBURG (unter BÜRGER) festgestellte Tatsache, daß die Schuppen von Scharlachkranken 2½mal mehr Cholesterin enthalten als die der Psoriatiker. Soll man hier auch eine Störung des Lipoidstoffwechsels annehmen?

Das 2. Argument ist schon weniger zuverlässig. BÜRGER fand bei Psoriatikern in 45% der Fälle Cholesterinwerte über 0,2 mg % im Nüchternserum. Er betrachtete 0,2 mg % als den obersten Grenzwert der Norm. Dieser liegt aber nach den umfassenden und sehr exakten Analysen von SCHOENHEIMER und SPERRY bei 0,26 mg %, so daß wirklich erhöhte Werte große Ausnahmen sind. Tatsächlich fand auch SCHAAF mit der nephelometrischen Methode keine Unterschiede. Richtig ist anscheinend, daß die unbekannte unverseifbare Restfraktion erheblich erhöht ist. Da eine befriedigende Aufspaltung bisher weder BÜRGER noch anderen Forschern in W. bisher gelungen ist, scheint es mir nicht richtig, diese Tatsache als Beweis für die Charakterisierung der Psoriasis als cutane Lipoidose ins Feld zu führen.

Was die Belastungsversuche betrifft, so liegen nach den mitgeteilten Versuchen die Steigerungen bei Gesunden deutlich höher als bei Psoriatikern, aber das Analysenmaterial ist sehr klein, es umfaßt nur 13 Gesunde und 10 Psoriatiker. Kann man daraus ohne weiteres eine Lipoidstoffwechselstörung ableiten, selbst wenn sich die Ergebnisse an einer weit größeren Zahl der Kranken bestätigen sollten? Mir scheint das sehr fraglich.

Das stärkste Argument für die BÜRGER-GRÜTZsche Auffassung scheinen mir die günstigen therapeutischen Ergebnisse mit einer fettarmen Diät von GRÜTZ zu sein. Bei 329 Kranken dieser Art wurde in 86% auf eine solche Diät eine Besserung festgestellt, während der Rest unbeeinflußbar blieb.

Genetisch beweisend ist eine solche Deductio ex juvantibus aber auch nicht, da radikale Änderung der Diät in ihren Auswirkungen oft außerordentlich komplizierte einseitige und tiefgreifende Wirkungen in der gesamten Stoffwechselsphäre mit sich bringen.

Der wohl heute allgemein anerkannte therapeutische Wert eines fettarmen Ernährungsregimes bei Psoriasis, für das GRÜTZ 1938 sehr eindrucksvolle Beispiele brachte, bleibt natürlich von solchen Erwägungen unberührt.

Im ganzen betrachtet scheint mir aber die Frage, ob die Psoriasis unter die Lipoidosen zu rechnen ist, noch nicht entschieden. THANNHAUSER (7) scheint nicht geneigt, sie dazuzurechnen.

sind Gesicht Ohren Finger und Gesäß betroffen Die Knoten können manchmal zumal wenn die darüberliegende Epidermis nicht verfärbt ist wie echte Tophi aussehen so daß BÜRGER (Z) von einer Lipoidgicht gesprochen hat Die Dermatologen nennen es *Xanthoma tuberosum*

Am häufigsten und sinnfälligsten sind wohl die gelben Xanthomknoten an den Augenlidern oder in ihrer Nachbarschaft Ich kenne Familien in denen fast jedes Mitglied davon betroffen ist meist erst *im Alter*

Die Sehnenxanthome sitzen an der Unterlage meist fest auf so daß sie manchmal für rheumatische Knoten gehalten werden zumal wenn ihre gelbe Farbe nicht durchschimmert

Während die beschriebenen Xanthome harmloser Natur sind selten Beschwerden machen und höchstens verunstalten sind die Xanthome der großen Gefäße und des Endokards sehr gefährlich und haben schon oft zu plötzlichen Todesfällen *geführt*

W LEUBE (zit nach LEHZEN u KNAUSS) stellte 1887 zum ersten Male die Diagnose *Xanthomaendokardie* bei einem damals 9jährigen Mädchen mit allgemeiner Xanthomatose und Mitralinsuffizienz nachdem FAGGE (1873) FOX (1879) und POENSGEN (1887) schon ähnliche Fälle mitgeteilt hatten [Lit und eigene Beobachtungen bei THANNHAUSER (Z) 2 Aufl S 131ff]

LEHZEN u KNAUSS haben die Kranken der LEUBEschen Beobachtung weiter verfolgt Das Kind starb ohne Prodrome innerhalb von 24 Std mit den Zeichen schwerster Atemnot und Lungenödem Die Sektion ergab als Grund den Abriß xanthomatös degenerierter Klappensegel Über ähnliche Beobachtungen berichtete 1910 ARNING Die Mutter und 5 von 9 Kindern litten an allgemeiner Xanthomatose 3 davon starben plötzlich mit 16 21 und 26 Jahren, 2 davon beim Tanzen Die beiden übrigen litten an Herzfehlern und starben daran Auch hier ergab die Obduktion schwerste Veränderungen an Coronargefäßen und Aorta Ähnlich lagen die Dinge bei einer 19jährigen Abiturientin von HESS die aus voller Gesundheit 2 Std nach dem Abendessen an den Zeichen schwerster akuter Herzinsuffizienz erkrankte Nach 26 Std starb sie daran im Krankenhaus wo eine hochgradige allgemeine Xanthomatose einschließlich der Aorta die seit dem 7 Lebensjahre *bestanden haben soll festgestellt wurde*

THANNHAUSER (Z) erwähnt monosymptomatische Fälle in denen nur die Kranzarterien betroffen waren Die Kranken litten an anginösen Beschwerden und starben an akutem Coronarverschluß

Die Xanthomzellnester sitzen gewöhnlich in oder unter der Intima der Arterien

Sekundäre Formen bei Leber Pankreas und Schilddrüsenerkrankungen THANNHAUSER (Z) beschreibt in seiner letzten Darstellung eine biliäre bzw pericholangitische Lebercirrhose *die durch chronischen jahrelang dauernden Ikterus* Leber und Milztumor sowie multiple Hautxanthome gekennzeichnet war Die Krankheit die nur Frauen betrifft entwickelt sich langsam unter zunehmendem Occlusionsikterus Bei der Sektion wurden teils xanthomatöse Veränderungen an den großen Gallenwegen teils Pericholangitiden mit Obliteration der feineren Gallencapillaren unter Freilassung der großen Gallengänge gefunden Der Tod erfolgte gewöhnlich durch Verblutung aus geplatzten Oesophagusvaricen

Im Serum ist der Gehalt an Cholesterin und Cholesterinestern sowie Phosphatiden bis zum 8fachen der Norm erhöht Erst gegen Ende der Krankheit sinkt der Lipoidspiegel etwas ab

Auch primäre nicht cirrhotische Lebererkrankungen und Hämochromatosen können mit Hautxanthomen einhergehen Das ist besonders dann der Fall wenn das Pankreas mit erkrankt ist

Auch bei *Myxodem* finden sich hin und wieder aus unbekannten Grunden Hypercholesteramien Das spricht dafur daß auch die Schilddruse im Cholesterinhaushalt eine Rolle spielt Nur selten kommt es bei Insuffizienz der Thyreoidea zu Hautxanthomen Langere und starke Schilddrusendarreichung pflegt sie zu beseitigen und den Lipoidgehalt des Blutes wieder zu normalisieren

Anhang Die Stellung der Psoriasis

BÜRGER u GRÜTZ rechnen auch die Psoriasis zu den Lipoidosen und zwar der cutanen Form der Cholesterinosen Maßgebend dafur waren ihnen folgende Grunde

Erstens sind die Schuppen der Psoriatiker reicher an Lipoiden als die Schuppen normaler Haut oder anderer Hautleiden Zweitens zeigt nuchtern das Serum dieser Kranken einen hoheren Gehalt an Gesamtfett Cholesterinen und unverseifbaren Restsubstanzen als in der Norm Drittens steigt bei Ölcholesterinbelastungen der Lipoidspiegel im Blutserum bei Psoriatikern geringer an als bei Gesunden Viertens fuhrt eine fettarme Kost in der Regel zu einer Besserung des Leidens Die erstere Tatsache ist unbestreitbar und schon langer bekannt GRÜTZ konnte in geeigneten Fallen das Einstromen der Lipoide vom Capillarsystem der Cutis in die Epidermis direkt verfolgen Zu denken gibt allerdings die von BLANKENBURG (unter BÜRGER) festgestellte Tatsache daß die Schuppen von Scharlachkranken 2½ mal mehr Cholesterin enthalten als die der Psoriatiker Soll man hier auch eine Storung des Lipoidstoffwechsels annehmen?

Das 2 Argument ist schon weniger zuverlassig BÜRGER fand bei Psoriatikern in 45% der Falle Cholesterinwerte uber 0 2 mg % im Nuchternserum Er betrachtete 0 2 mg % als den obersten Grenzwert der Norm Dieser liegt aber nach den umfassenden und sehr exakten Analysen von SCHONHEIMER und SPERRY bei 0 26 mg % so daß wirklich erhohte Werte große Ausnahmen sind Tatsachlich fand auch SCHAAF mit der nephelometrischen Methode keine Unterschiede Richtig ist anscheinend daß die unbekannte unverseifbare Restfraktion erheblich erhoht ist Da eine befriedigende Aufspaltung bisher weder BÜRGER noch anderen Forschern m W bisher gelungen ist scheint es mir nicht richtig diese Tatsache als Beweis fur die Charakterisierung der Psoriasis als cutane Lipoidose ins Feld zu fuhren

Was die Belastungsversuche betrifft so liegen nach den mitgeteilten Versuchen die Steigerungen bei Gesunden deutlich hoher als bei Psoriatikern aber das Analysenmaterial ist sehr klein es umfaßt nur 13 Gesunde und 19 Psoriatiker Kann man daraus ohne weiteres eine Lipoidstoffwechselstorung ableiten selbst wenn sich die Ergebnisse an einer weit großeren Zahl der Kranken bestatigen sollten?

Mir scheint das sehr fraglich

Das starkste Argument fur die BÜRGER GRÜTZsche Auffassung scheinen mir die gunstigen therapeutischen Ergebnisse mit einer fettarmen Diat von GRÜTZ zu sein Bei 329 Kranken dieser Art wurde in 86% auf eine solche Diat eine Besserung festgestellt wahrend der Rest unbeeinflußbar blieb

Genetisch beweisend ist eine solche Deductio ex juvantibus aber auch nicht da radikale Änderung der Diat in ihren Auswirkungen oft außerordentlich komplizierte einseitige und tiefgreifende Wirkungen in der gesamten Stoffwechselsphare mit sich bringen

Der wohl heute allgemein anerkannte therapeutische Wert eines fettarmen Ernährungsregimes bei Psoriasis fur das GRÜTZ 1938 sehr eindrucksvolle Beispiele brachte bleibt naturlich von solchen Erwagungen unberuhrt

Im ganzen betrachtet scheint mir aber die Frage ob die Psoriasis unter die Lipoidosen zu rechnen ist noch nicht entschieden THANNHAUSER (/) scheint nicht geneigt sie dazuzurechnen

sind Gesicht Ohren Finger und Gesäß betroffen Die Knoten können manchmal zumal wenn die darüberliegende Epidermis nicht verfärbt ist wie echte Tophi aussehen so daß BÜRGER (Z) von einer *Lipoidgicht gesprochen hat* *Die* Dermatologen nennen es Xanthoma tuberosum

Am häufigsten und sinnfälligsten sind wohl die gelben Xanthomknoten an den Augenlidern oder in ihrer Nachbarschaft Ich kenne Familien in denen fast jedes Mitglied davon betroffen ist meist erst im Alter

Die Sehnenxanthome *sitzen an der Unterlage meist fest* auf so daß sie manchmal für rheumatische Knoten gehalten werden zumal wenn ihre gelbe Farbe nicht durchschimmert

Während die beschriebenen Xanthome harmloser Natur sind selten Beschwerden machen und höchstens verunstalten sind die Xanthome der großen Gefäße und des Endokards sehr gefährlich und haben schon oft zu plötzlichen Todesfällen geführt

W LEUBE (zit nach LEHZEN u KNAUSS) stellte 1887 zum ersten Male die Diagnose *Xanthomaendokardie* bei einem *damals 9jährigen Mädchen mit allgemeiner* Xanthomatose und Mitralinsuffizienz nachdem FAGGE (1873) FOX (1879) und POENSGEN (1887) schon ähnliche Fälle mitgeteilt hatten [Lit und eigene Beobachtungen bei THANNHAUSER (Z) 2 Aufl S 131 ff]

LEHZEN u KNAUS haben die Kranken der LEUBEschen Beobachtung weiter verfolgt Das Kind starb ohne Prodrome innerhalb von 24 Std mit den Zeichen schwerster Atemnot und Lungenödem Die Sektion ergab als Grund den Abriß xanthomatös degenerierter Klappensegel Über ähnliche Beobachtungen berichtete 1910 ARNNIG *Die Mutter und 5 von 9 Kindern litten an allgemeiner Xanthomatose* 3 davon starben plötzlich mit 16 21 und 26 Jahren 2 davon beim Tanzen Die beiden übrigen litten an Herzfehlern und starben daran Auch hier ergab die Obduktion schwerste Veränderungen an Coronargefäßen und Aorta *Ähnlich lagen* die Dinge bei einer 19jährigen Abiturientin von HESS die aus voller Gesundheit 2 Std nach dem Abendessen an den Zeichen schwerster akuter Herzinsuffizienz erkrankte Nach 26 Std starb sie daran im Krankenhaus wo eine hochgradige allgemeine Xanthomatose einschließlich der Aorta die seit dem 7 Lebensjahre bestanden haben soll festgestellt wurde

THANNHAUSER (Z) erwähnt monosymptomatische Fälle in denen nur die Kranzarterien betroffen waren Die Kranken litten an anginösen Beschwerden und starben an akutem Coronarverschluß

Die Xanthomzellnester sitzen gewöhnlich in oder unter der Intima der Arterien

Sekundäre Formen bei Leber Pankreas und Schilddrüsenerkrankungen THANNHAUSER (Z) beschreibt in seiner letzten Darstellung eine biliäre bzw pericholangoitische Lebercirrhose die durch chronischen jahrelang dauernden Ikterus *Leber und Milztumor sowie multiple Hautxanthome* gekennzeichnet war Die Krankheit die nur Frauen betrifft entwickelt sich langsam unter zunehmendem Occlusionsikterus Bei der Sektion wurden teils xanthomatöse Veränderungen an den großen Gallenwegen teils Pericholangoitiden mit *Obliteration der feineren* Gallencapillaren unter Freilassung der großen Gallengänge gefunden Der Tod erfolgte gewöhnlich durch Verblutung aus geplatzten Oesophagusvaricen

Im Serum ist der Gehalt an Cholesterin und Cholesterinestern sowie Phosphatiden bis zum 8fachen der Norm erhöht Erst gegen Ende der Krankheit sinkt der Lipoidspiegel etwas ab

Auch primäre nicht cirrhotische Lebererkrankungen und Hämochromatosen können mit Hautxanthomen einhergehen Das ist besonders dann der Fall wenn das Pankreas mit erkrankt ist

Auch bei *Myxodem* finden sich hin und wieder aus unbekannten Gründen Hypercholesterämien. Das spricht dafür, daß auch die Schilddrüse im Cholesterinhaushalt eine Rolle spielt. Nur selten kommt es bei Insuffizienz der Thyreoidea zu Hautxanthomen. Längere und starke Schilddrüsendarreichung pflegt sie zu beseitigen und den Lipoidgehalt des Blutes wieder zu normalisieren.

Anhang. Die Stellung der Psoriasis.

BÜRGER u. GRÜTZ rechnen auch die Psoriasis zu den Lipoidosen und zwar der cutanen Form der Cholesterinosen. Maßgebend dafür waren ihnen folgende Gründe: Erstens sind die Schuppen der Psoriatiker reicher an Lipoiden als die Schuppen normaler Haut oder anderer Hautleiden. Zweitens zeigt nüchtern das Serum dieser Kranken einen höheren Gehalt an Gesamtfett, Cholesterinen und unverseifbaren Restsubstanzen als in der Norm. Drittens steigt bei Ölcholesterinbelastungen der Lipoidspiegel im Blutserum bei Psoriatikern geringer an als bei Gesunden. Viertens führt eine fettarme Kost in der Regel zu einer Besserung des Leidens. Die erstere Tatsache ist unbestreitbar und schon länger bekannt. GRÜTZ konnte in geeigneten Fällen das Einströmen der Lipoide vom Capillarsystem der Cutis in die Epidermis direkt verfolgen. Zu denken gibt allerdings die von BLANKENBURG (unter BÜRGER) festgestellte Tatsache, daß die Schuppen von Scharlachkranken 2½ mal mehr Cholesterin enthalten als die der Psoriatiker. Soll man hier auch eine Störung des Lipoidstoffwechsels annehmen?

Das 2. Argument ist schon weniger zuverlässig. BÜRGER fand bei Psoriatikern in 45% der Fälle Cholesterinwerte über 0,2 mg % im Nüchternserum. Er betrachtete 0,2 mg % als den obersten Grenzwert der Norm. Dieser liegt aber nach den umfassenden und sehr exakten Analysen von SCHOENHEIMER und SPERRY bei 0,26 mg %, so daß wirklich erhöhte Werte große Ausnahmen sind. Tatsächlich fand auch SCHAAF mit der nephelometrischen Methode keine Unterschiede. Richtig ist anscheinend, daß die unbekannte unverseifbare Restfraktion erheblich erhöht ist. Da eine befriedigende Aufspaltung bisher weder BÜRGER noch anderen Forschern m. W. bisher gelungen ist, scheint es mir nicht richtig, diese Tatsache als Beweis für die Charakterisierung der Psoriasis als cutane Lipoidose ins Feld zu führen.

Was die Belastungsversuche betrifft, so liegen nach den mitgeteilten Versuchen die Steigerungen bei Gesunden deutlich höher als bei Psoriatikern, aber das Analysenmaterial ist sehr klein, es umfaßt nur 13 Gesunde und 19 Psoriatiker. Kann man daraus ohne weiteres eine Lipoidstoffwechselstörung ableiten, selbst wenn sich die Ergebnisse an einer weit größeren Zahl der Kranken bestätigen sollten? Mir scheint das sehr fraglich.

Das stärkste Argument für die BÜRGER-GRÜTZsche Auffassung scheinen mir die günstigen therapeutischen Ergebnisse mit einer fettarmen Diät von GRÜTZ zu sein. Bei 379 Kranken dieser Art wurde in 86% auf eine solche Diät eine Besserung festgestellt, während der Rest unbeeinflußbar blieb.

Genetisch beweisend ist eine solche Deductio ex juvantibus aber auch nicht, da radikale Änderung der Diät in ihren Auswirkungen oft außerordentlich komplizierte einseitige und tiefgreifende Wirkungen in der gesamten Stoffwechselsphäre mit sich bringen.

Der wohl heute allgemein anerkannte therapeutische Wert eines fettarmen Ernährungsregimes bei Psoriasis, für das GRÜTZ 1938 sehr eindrucksvolle Beispiele brachte, bleibt natürlich von solchen Erwägungen unberührt.

Im ganzen betrachtet scheint mir aber die Frage, ob die Psoriasis unter die Lipoidosen zu rechnen ist, noch nicht entschieden. THANNHAUSER (Z) scheint nicht geneigt, sie dazuzurechnen.

So ist vorläufig die Pathogenese der gesamten Lipoidosen auf weite Strecken ungeklärt und wir haben noch keinen Einblick in die tieferen Zusammenhänge trotz unermüdlicher gemeinsamer Arbeit hervorragender Pathologen Chemiker und Kliniker Bei der Seltenheit und Kompliziertheit der in Betracht kommenden Krankheiten und dem Dunkel in das zum Teil noch der normale Lipoidstoff wechsel besonders bei den Cholesterinen gehüllt ist nimmt das kein Wunder

Literatur

I Zusammenfassende Darstellungen (Z)

BÜRGER M Die Klinik der Lipoidosen Neue Deutsche Klinik Erg Bd 2 631 (1934) — Die Lipoidosen Hdb d inn Mediz 3 Aufl Bd VI/2 S 807 (1944)

DIEZEL T B Histiochemische Untersuchungen an primären Lipoidosen Virchows Arch 326 89 (1954)

EPPINGER H F KLENK u E LETTERER Die Lipoidosen Referate auf der gemeinsamen Sitzung der Gesellschaft f Verdauungs Stoffwechselkrankheiten und der deutschen Pathologischen Gesellschaft Sept 1938 Verh S 6—70 Stuttgart Thieme 1939

FROELICH A L Les Xanthomatoses Bruxelles Act med Belgica 1951

LETTERER E Allgemeine Pathologie Bd 0 3 Deutsche Ausgabe der Fiat Reviews of German Science Wiesbaden Dieterische Buchhandl 1948 — Speichermarkkrankheiten Dtsch med Wschr 1948 147

MASON E Xanthomatoses (Lipoidoses) in Diseases of metabolism 2 ed by G G DUNCAN S 595 Philadelphia and London 1947

REINWEIN H Krankheiten des Stoffwechsels und der inneren Sekretion in Lehrbuch der inneren Medizin herausgeg von H DENNIG 2 Aufl S 504 Stuttgart Thieme 1952

SCHETTLER G Die Lipoidosen Hdb d inn Med 4 Aufl Bd VII/2 (1955)

THANNHAUSER S J Lehrbuch des Stoffwechsels und der Stoffwechselkrankheiten München Bergmann 1929 — Lipoidoses Diseases of the cellular lipid metabolism 2 ed Oxford Univ Press New York 1950

WAGNER R Die Speicherkrankheiten Erg inn Med 53 38 (1938)

II Einzelarbeiten

Chemie und Stoffwechsel der Lipoide

BEUMER H u F HEPNER Z exper Med 64 787 (1929) — BICKNELL F and F PRESCOTT The Vitamins in medicine 2 ed 113 London Heinemann 1947 — BLOCH K J of Biol Chem 161 661 (1945) — BLOCH K and D RITTENBERG J of Biol Chem 155 243 (1944) 169 467 (1947) — BLOCH K and R SCHOENHEIMER J of Biol Chem 145 625 (1942) — BULL H B The biochem of lipids London 1937 — BUTENANDT A Verh d 16 internat Physiolkongr Zürich S 31 (1938)

CHAIKOFF J L and D B ZILVERSMITH Adv Biol a Med Physics 1 322 (1948) — COHN E J and others J Amer Chem Soc 72 465 (1950)

DAM H Biochem Z 232 269 (1931)

EDLBACHER LEUTHART Lehrbuch der physiologischen Chemie Berlin de Gruyter 1952

FELIX K Physiologische Chemie Heidelberg Quelle und Meyer 1951 — FEULGEN F u Mitarb Z physiol Chemie 180 161 (1929) 261 217 (1939) — FISCHLER M J CHAIKOFF u Mitarb J of Biol Chem 150 47 (1943) 155 79 (1944) 156 385 (1944) — FOLCH J J of Biol Chem 139 973 (1941) 146 35 (1942)

GRAFE E u GRUNTHAL Klin Wschr 192

HEVESY C VON Adv Enzymol 7 111 (1947) — HOFF F u v LINHARDT Z exper Med 63 277 (1928)

KLENK E Z physiol Chem 166 268 (1927) 229 151 (1934) 235 24 (1935) — KLENK E BAUMANN u SCHEIDEGGER Erg d Path 30 183 (1936)

LANG K Der intermediäre Stoffwechsel Berlin Göttingen Heidelberg Springer 1952 — LENHARTZ E Einführung i d chem Physiologie 8 Aufl 37 Berlin Heidelberg Springer 1948 — LIEB H Z physiol Chem 140 305 (1924) 170 60 (1927) — LIEB H u MALDENOVIC Z physiol Chem 181 208 (1929) — LUDIN zit bei BULL u THANNHAUSER (1950) (Z)

MACHEBOEUF M W Bull Soc Chem biol Paris 11 268 (1929)

NERKING J Arch f Physiol 85 330 (1901) — NORBERT u H THORELL Biochem Z 264 310 (1933) 269 1 (1934)

PAGE J H and W MENSCHICK J of Biol Chem 97 359 (1932)

RITTENBERG D and R SCHOENHEIMER J of Biol Chem 121 235 (1937) — RITTENBERG D and K BLOCH J of Biol Chem 159 45 (1945) 160 457 (1945) — ROBINSON A J PERLMAN S RUBEN and J CHAIKOFF Nature (Lond) 141 119 (1938)

SCHÖNHEIMER R und H v BEHRING Z physiol Chem 19° 10° (1930) — SCHONHEIMER R and F BREUSCH J of Biol Chem 103 439 (1933) — SCHRADE W Beiträge zur Regulation des Fett- und Lipoidstoffwechsels Erg inn Med 6 784 (194?) — SCHWIEGK, H Kunstl radioaktive Isotope in Physiologie Diagnostik und Therapie Berlin Göttingen Heidelberg Springer 19 3 — SIEGMUND H Verh dtsch path Ges 69 (19 1) — SINCLAIR P G and C SMITH J of Biol Chem 1?1 361 (1937) — SONDERHOFF R and H THOMAS Annal Chem 530 19? (1937) — SPERRY W M J of biol Chem 9? 1?9 (193?) — SPERRY W M u Mitarb J of Biol Chem 1?? ?81 ?11 (1940) — STEPP W J KÜHNAU u H SCHRÖDER Die Vitamine und ihre klinische Anwendung 6 Aufl 51 Stuttgart Enke 1944

TANBOG A J L CHAIKOFF and J PERLMAN J of Biol Chem 14? 281 (194?) — THANNHAUSER S Klin Wschr 1931 161 — Klassifizierung der xanthomat Erkrankungen Ärztl Forsch ? H 18 29? (1948) — THIERFELDER H zit bei H THIERFELDER und E KLENK — THIERFELDER H u F KLENK Die Chemie der Cerebroside und Phosphatide Berlin Springer 1930 — TROPP C Klin Wschr 193? 562

DU VIGNEAUD V u Mitarb J of Biol Chem 131 ?? (193?) 134 ?87 (1940) 140 6?? (1941) 146 685 (194) 149 619 (1943) — DU VIGNEAUD V HARVEY Lectures 3? 3? Baltimore Williams a Wilkins 194?/43

WALZ A Z physiol Chem 1?6 210 (19??) — WINDAUS A Chem Ber ?3 488 (19 0)

Die Cholesterinosen (Xanthomatosen) (HAND SCHÜLLER CHRISTIAN sche Krankheit)

ABT and DENENHOLZ Amer J Dis Childr ?1 499 (1936) — ANDREAS F Med Klin 1919 913 — ARNING E Dtsch med Wschr 1910 188? — Arch f Dermat 10 ?0 (1910) — ARNING E u A LIPPMANN Z klin Med ?? 10 (19 0) — ATKINSON E F Z Kinderheilk 4? 401 (19 8) — Brit J Child Dis 31 29 (1937)

BEUMER H Verh dtsch path Ges 1?8 (1938) — BLANKENBURG zit bei BURGER (Z) — BOGAERT SCHERER et EPSTEIN Une forme cerebrale de la Cholestérinose généralisée Paris Masson 1937 — BREHME T Z Kind rheilk 4? 401 (19 8) — BÜRGER, M u GOTT zit bei BÜRGER (Z) — BÜRGER M u O GRÜTZ Psoriasis Arch f Dermat 1?? ?? (193?) — Klin Wschr 1933 3?3

CHIARI H Erg Pathol ?4 396 (1931) — Virchows Arch ??? ?7 (1933) — CHRISTIAN H A Med Clin N Amer ? 4 84? (1919)

DEBUSMANN M u A LEINBROCK Klin Med 193? 740

EPSTEIN E u K LORENZ Z physiol Chem 190 44 (1930) 19 14? (1930) — EPSTEIN E Virchows Arch 30? ?3 (193)

FAGGE C H Trans Path Soc ?1 4 London (187 —73) — FOX C Lancet 18 9 68? — FRONOESE C Verh dtsch path Ges 3 Tag S 127 (1938) — FRÜHLING L et autres Acta paediatr belg ? ?3 (19?4)

GIERCKE E v Beitr path Anat 8? 49? (19 9) — GIGON A zit bei H EPPINGER (Z) — GLANZMANN E u B WALTHARD Offic Wander (Bern) 139 Monogr (1940) — GRÜTZ O Verh dtsch Ges Path S 81 (193?)

HAND Trans Path Soc Philad 1? ?8 (1891—93) — Amer J Med Sci 1? ?09 (19 1) — HESS K Verh dtsch Ges inn Med (1934) — HIRZER, E Klin Wschr 1930 1?0 — HOLM J E G TEILUMan H CHRISTENSEN Acta med scand (Stockh) 11? ? (1944)

JAFFE H Klin Mtl Aug nh ilk 9 1 8 (1934) — JAFFE H L and L LICHTENSTEIN Amer J Path 1? ?? (19?) — JUSTUS, J Zbl Ophthalm ? 82 (1931) — Z Augenheilk 6 1?? (193)

KARTAGENER P u H FISCHER Z klin Med 119 (193) — KLOOS K Virchows Arch 301 6 ? (193?) — KÖBERLE F Ziglers Beitr 104 ?? (19?0) — KORSCH H J Zbl Path 1 337 (193?)

LEHZEN G u K KNAUS Virchows Arch 116 8? (188?) — LETTERER, F Frankf Z Path 30 3 7 (19?4) — Über die xanthomatöse Lymphogranulomatose Jena Fischer 1934 — LYON J B J Indian med Ass ? 300 (19??)

MARUM u LYON zit bei EPPINGER (Z)

ROSSLE R Verh dtsch path Ges S 138 (1938) — ROWLAND P S Arch Int M 1 4? 611 (19 8) — Ann Int Med 2 1 (19?9)

SCHAAF F Zbl Hautkrankh 3? 1 (1931) — SCHAFFER, F L Amer J Path ? 40 (19??) — SCHÜLLER, A Fortschr Röntgenstr 23 1? (1915/16) — Wien med Wschr 1 910 (19?) — SIEGMUND H Verh dtsch path Ges 1?0 (1938) — SIVE S A Zbl Kinderheilk 6 ?1 (1933) — SOSMANN M C Amer J Roentgenol ?? ?81 (1930) — J Amer Med Assoc 9? 110 (193)

TERCHENDORF H Die HAND SCHÜLLER CHRISTIANsche Erkrankung Erg med Strahlenforsch (193?) — TEUTSCHLÄNDER A Zieglers Beitr 110 102 (1949) — THANNHAUSER S J Arch Int Med ?? ??3 (194) — Ärztl Forsch 2 H 18 ??? (1948) — TOSCANO F Minerva pediatr 1 3 (1949)

WHIPPLE zit bei THANNHAUSER (Z)

Phosphatidlipoidosen

ABDERHALDEN R Siehe WEIDEMÜLLER
BRAHN CH u L PICK Klin Wschr 1924 2367 — BEUMER H u G GRUBER J d Kinderheilk 46 (1934) — BIELSCHOWSKY M Dtsch Z Nervenheilk 50 7 (1914)
DUSENDSCHON A Rev méd Suisse rom 67 566 (1947)
EPSTEIN E u K LORENZ Z physiol Chem 190 44 (1930) 19 145 (1930) 211 271 193)
HASSLER Dtsch Z Verdgs usw Krhk 4 124 (1941) — HUNTER C Proc Roy Soc Med 9 104 (1917) — HURLER G Z Kinderheilk 24 220 (1919)
KLENK E Z physiol Chem 262 128 (1939) 273 76 (1942) — KRESSLER and AEGEPTER J of Pediatr 12 579 (1938) — KUFS H Z Neur 95 169 (1925)
NIEMANN A J d Kinderheilk (1914)
PFÄNDER N Schweiz med Wschr 1946 1128 — HELVET med Acta S A 20 216 (1953) — PICK L Erg inn Med 29 519 (1926)
DE RUDDER B Z Kinderh ilk 63 407 (1942)
SACHS B J Nerv Dis 14 541 (1887) — Arch of Neur 21 247 (1929) — SCHMIDT M B Erg Path 35 105 (1940) — Zbl Path 79 113 (1942) — SPIELMEYER W Jb Psychiatr 38 120 (1929)
TAY W Trans Ophthalm Soc U Kingd 1 55 (1881) — TENNISSEN u LORENZ Z physiol Chem 248 142 (1937)
ULLRICH O Z Kinderheilk 55 470 (1933) — Die Pfaundler Hurlersche Krankheit Erg inn Med 63 929 (1943)
VOGT H Mschr Psychiatr 18 161 310 (1905) 22 490 (1907) 23 403 (1907) 24 106 (1908)
WEIDENMÜLLER Zbl Path 83 67 (1945)

Die Cerebrosidlipoidose (M GAUCHER)

ATKINSON F Brit J Childr Dis 35 (1939)
BEUMER H u A FASOLD Z exper Med 90 H 5/6 (1939) — BRILL N E and F S MANDELBAUM Amer J Sci 146 864 (1913)
DAVIS F W and others Bull Johns Hopkins Hosp 84 176 (1949) — DETERMANN A Röntgenprax 4 1009 (1932)
EPPINGER H u PANZI Hepatolinale Erkrankungen Berlin 1920 — EPSTEIN E Biochem Z 145 398 (1924) — Virchows Arch 306 53 (1939)
FISCHER A W Klin Wschr 1928 I
GAUCHER E Epithéliome primitif de la rate Thèse de Paris (1882) — GEDDES A K and S MOORE J of Pediatr 43 61 (1953) — GRAFE E Dtsch Arch klin Med 139 354 (1922) — GRAFE E u ANTHES Med Welt 1932 19
HOFFMANN S J and M J MAKLER Amer J Dis Childr 38 775 (1929)
KAISER A Mschr Kinderheilk 98 252 (1950) — KIMMELSTIEL P u E LAAS Zie l rs Beitr 34 (1934)
LIEB H Z physiol Chem 140 305 (1924) 170 60 (1927) — LUDIN H Schweiz med Wschr 1950 1117
MEDOFF A S and E W BAYRD Ann Int Med 40 481 (1954) — MEYER R Rev franç Pédiatr 8 (1932) — Pediatr Rev 45 (1937)
OBERLING C et P WORINGER Rev franç Pédiatr 3 (1927)
PICK L Erg inn Med 29 519 (1926) — Med Klin 1929 443
STEHLE D Z Verdgs usw Krkh 7 H 3 (1943)
TROPP C Habilitationsschrift Würzburg (1935) — Klin Wschr 1936 I
ULLRICH O Z Kinderheilk 55 (1933) — Kinderarztl Prax 13 (194)

Pathologisch Anatomie und Pathogenese

ABRIKOSOFF A zit bei HERZENBERG — ALBERTINI A V HENKE LUBARSCH Handb d spz path Anat und Histologie 9 1 — ARNOLD W Arch Kinderheilk 132 41 (1944) — AZRT Arch f Dermat 126 809 (1919)
BAUMANN F S SCHEIDEGGER u E KLENK LUBARSCH OSTERTAG Erg 32 (1936) 31 (1937) — BAUMANN T F KLENK u S SCHEIDEGGER Erg allg Path 30 183 (1936) — BEUMER H u G GRUBER J f Kinderheilk 46 (1936) — BIELSCHOWSKI M Z Neur S (1914) — J Psychiatr u Neur 26 (1920) 36 (1928) — BOGAERT SCHERER, P et EPSTEIN Une forme cérébrale de la Cholo térinose généralisée Paris Masson 193 — BÜRGER, M u O GRUTZ Arch f Dermat 166 542 (1932)
CHIARI H Virchows Arch 288 527 (1933)
DIETRICH H u KLEEBERG LUBARSCH OSTERTAG Erg II 977 (19 4)
EPSTEIN E Virchows Arch 306 53 (1939)
GIERCKE E V Med Klin 1931 Nr 16/17 — GRÜTZ J Cholesterin Bilanzversuche bei Mäusen Inaugur Diss Tübingen (1947)

HERZENBERG, H.: Virchows Arch. 269, 614 (1928).
KAUFMANN, C., u. E. LEHMANN: In ROMEIS Taschenbuch der mikroskop. Technik, 8.3 (1943). — KLENK, E., u. GOBEL: Dtsch. Z. Verdgs- usw. Krkh. 1 (1939). — KLENK, E.: Z. physiol. Chem. 2[illegible] 1 8 (1939/40). — KIMMELSTIEL, P., u. [illegible] LAAS: Zieglers Beitr. 31 (1931). — KUTSCHER, W., u. [illegible] VRLA: Klin. Wschr. 1949, 309.
LETTERER, E.: Über die xanthomatösen Lymphogranulome. Jena: Fischer 1934. — Ärztl. Forsch. II, 9/10, S. 137 (1948). — LIEB, H.: Z. physiol. Chem. 140, 30 (19[illegible]4); 1[illegible]0, 60 (1927). — LIEB u. MLADENOVIĆ: 181, 208 (19[illegible]9).
PICK, L.: Erg. inn. Med. 29 (1926). — Die ossuare Form des M. GAUCHER. Jena: Fischer 1927. — Med. Klin. 1929, 448.
ROMEIS, B.: Mikrosk. Technik, neueste Aufl. 1948. — ROWLAND, R. S.: Arch. Int. Med. 42, 611 (19[illegible]8). — Ann. Int. Med. [illegible] 1[illegible]7 (19[illegible]).
SCHAFFER, K.: Arch. f. Psychiatr. [illegible] (1[illegible]0); 93 (1931); 9[illegible] (1931); 103 (193[illegible]). — SCHETTLER, G.: zit. bei LETTERER (Z). — SCHULTZ, WERMBTER u. PUHL: Virchows Arch. [illegible]2, [illegible]19 (1[illegible]4). — SIEMENS, W. H.: Arch. f. Dermat. 1[illegible], 1[illegible] (19[illegible]1). — SPIELMEYER, W.: J. f. Psychiatr. 38 (19[illegible]). — Klin. Wschr. 1933.
TOMPKINS, J., and J. M. WEINSTEIN: Ann. int. Med. 41, 163 (19[illegible]4).
URBACH, E.: Handb. f. Haut- u. Geschl.-kr. 1[illegible], 238. — Virchows Arch. [illegible]3, 2[illegible] (19[illegible]) und Monographie Skin diseases. London: Heinemann 1946.
WACKER, T. H., u. W. HUECK: Münch. med. Wschr. 1913 II. — WOLFRAM: Arch. f. Dermat. 1[illegible], 494 (1941).

III. Die Krankheiten des Kohlenhydratstoffwechsels (Diabetes mellitus, Hyperinsulinismus, Glykogenspeicherkrankheit)

1. Grundzüge der allgemeinen Physiologie und Pathologie des Kohlenhydratstoffwechsels

Im folgenden können nur die wichtigsten Tatsachen, Zusammenhänge und Theorien dieses weiten und komplizierten, immer noch in steter Wandlung begriffenen Gebietes zur Darstellung gebracht werden; im übrigen muß auf ausführliche neuere Zusammenfassungen, insbesondere auf die neueste (19[illegible]) von J. KÜHNAU, auf die ich mich vor allem im Abschnitt I stütze, verwiesen werden.

a) Physiologie und physiologische Chemie

α) Die Chemie der wichtigsten Kohlenhydrate

Der Name Kohlenhydrat (engl. carbohydrat) kennzeichnet Substanzen, die aus Kohlenstoff, Wasserstoff und Sauerstoff bestehen und zwar in Mengenverhältnissen, wie sie die Formel $C(H_2O)$ zum Ausdruck bringt, wobei allerdings auch die nicht mehr kohlenhydratartigen Substanzen wie Essigsäure ($C_2H_4O_2$), Milchsäure ($C_3H_6O_3$) oder ähnliche Substanzen mit eingeschlossen sind.

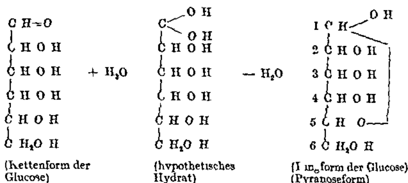
Die Kohlenhydrate sind charakterisiert durch das gleichzeitige Vorkommen von mehreren *Hydroxylgruppen* und einer Carbonylgruppe. Sie sind mithin gleichzeitig Alkohole und Carbonylderivate (Aldehyde bzw. Ketone). Die Carbonylgruppe ist maßgebend für die Reduktionsfähigkeit der einfachen Zucker. Bei hochmolekularen Kohlenhydraten kommt es zu acetatartigen Bindungen der Carbonylgruppe mit benachbarten Hydroxylgruppen eines zweiten gleichartigen Moleküls.

Acetale sind Verbindungen von Alkoholen mit Aldehyden oder Ketonen. Demgemäß sind Kohlenhydrate Aldehyd- bzw. Ketonalkohole oder deren acetatartige Polymerisationsprodukte.

Die Kohlenhydrate zerfallen in Monosaccharide (einfache Zucker), Oligosaccharide (bestehend aus 2—4 Monosacchariden) und Polysaccharide (Riesenmoleküle, die bis zu Tausenden Monosaccharidreste enthalten und dadurch völlig andere physikalische und chemische Eigenschaften als die beiden anderen Gruppen erhalten

Die Monosaccharide sind entweder Aldosen, wenn sie eine Aldehydgruppe enthalten, oder Ketosen, wenn es sich um eine Ketogruppe handelt.

Je nach Anzahl der C-Moleküle unterscheidet man Triosen (C_3-Zucker), Tetrosen (C_4-Zucker), Pentosen (C_5-Zucker), Hexosen (C_6-Zucker) und Heptosen (C_7-Zucker). Am wichtigsten sind die C_6- und C_5-Zucker. Bei diesen reagiert die Carboxylgruppe C_5 mit der Hydroxylgruppe C_1, so daß es zu einem heterocyclischen Sechserring, dem sogenannten Pyranring oder der Pyranoseform des Zuckers kommt. Daneben gibt es auch einen 5-gliedrigen Furanring. Aus dem folgenden Formelbild sind die verschiedenen Formen der Glucose ohne weiteres ersichtlich.



(Kettenform der Glucose) (hypothetisches Hydrat) (Ringform der Glucose) (Pyranoseform)

Charakteristisch für den Zuckercharakter ist nicht nur das Reduktionsvermögen gegenüber Kupfer- und Wismutoxyden, wie sie bei den üblichen Proben verwandt werden, sondern auch bei Mono- und vielen Oligosacchariden die optische Aktivität, die auf dem asymmetrischen C-Atom beruht, das den betreffenden Verbindungen die Fähigkeit verleiht, die Ebene des polarisierten nach rechts oder links zu drehen: d- und l-Formen des Zuckers. Da nicht alle d-Zucker nach rechts drehen bzw. die l-Zucker nach links, ist es nötig, hinter d noch ein (+) wie bei Glucose oder ein d(−) wie bei Fructose hinzuzufügen.

Bei der Umlagerung des Zuckers aus der Ketten- in die *Ringform entsteht an* dem ursprünglichen Carboxyl-C-Atom ein neues Asymmetriezentrum, so daß 2 *neue* Modifikationen α- und β- entstehen. So gibt es eine α-d(+)-*Glucose und eine* β-d(+)-Glucose. Die erstere hat eine spezifische Drehung von +110°, die 2. eine solche von +20. Diese Drehungsänderung wird als Mutarotation bezeichnet. Auch Umwandlungen verschiedener sterioisomer Monosaccharide mit 5 und mehr C-Atomen wie Glucose, Fructose und Mannose ineinander kommen in alkalischer Lösung vor (Epimerie). Die meisten Zucker lassen sich durch charakteristische Kristallformen bei Zusatz von Molekülen Phenylhydrazin unterscheiden, wobei allerdings epimere Zucker die gleiche Kristallform liefern. Eine wichtige *Methode* zum Zuckernachweis und -mengenbestimmung ist die Prüfung der Vergärbarkeit mit Hefe, wobei Alkohol und Kohlensäure, die manometrisch bestimmt werden kann, entsteht. Es gilt das allerdings nur für C_3-Zucker und deren Multipla und eine Ausnahme bildet die Hexose Galaktose.

aa) Monosaccharide

In dieser Gruppe spielen Triosen (Glycerinaldehyd, Dioxyaceton) und Tetrosen (l-Erythrulose, vielleicht ein Zwischenprodukt des oxydativen Kohlenhydratstoffwechsels im WARBURG-DICKENS-Cyclus) praktisch keine Rolle.

Von den Pentosen sind l-Arabinose und d-Xylose wichtig. Sie sind nicht nur als Bausteine von Polysacchariden im Pflanzenreich und in Bacillen weit verbreitet, sondern haben auch diagnostisch (Pentosurie mit der Ketopentose l-Xylo

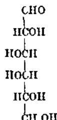
ketose) und therapeutisch eine gewisse Bedeutung Die Harnpentose läßt sich durch die TOLLENSsche Reaktion mit Orcin oder Phloroglucin Nichtvergärbarkeit und typische Osazonkristalle leicht identifizieren Die d Ribose und Desoxyribose (Thyminose) ist ein wichtiger Bestandteil der Nucleinsäuren und Nucleoproteide

Die Methylpentose l Rhamnose kommt nicht in pflanzlichen Glucosiden vor die l Fucose dagegen in der Blutgruppensubstanz A im Serum und im Glucoproteid des Harns

Die wichtigste *Hexose* ist die d Glucose (Dextrose Traubenzucker) als Energiespender in jeder tierischen Zelle und Organflüssigkeit Der Blutzucker ist d Glucopyranose Mannose findet sich im Blutserum Eierklar Milch und zahlreichen Glykoproteiden als Polysaccharid im Pflanzenreich (Obst und Wurzelknollen) Fructose im männlichen Genitalapparat und seinen Produkten

In der Nahrung kommt sie teils frei als Bestandteil des Honigs und der süßen Früchte teils als Di und Polysaccharid im Rohrzucker und Inulin vor im Harn als seltene harmlose z T vererbbare Lävulosurie Lävulose (Fructose) ist durch Linksdrehung und positive SELIWANOFFsche Reaktion gekennzeichnet

Die *Galaktose* stets nur in gebundener Form findet sich im Milchzucker der Milchdrüse im Zentralnervensystem (Baustein der Cerebroside) und in manchen Eiweißkörpern vor Die Milchgalaktose wird bei intakter Leberfunktion in Glykogen umgewandelt Bei Schädigung dieses Organs erscheint sie im Harn eine Eigenschaft die in der Leberdiagnostik verwertet wird Außerdem gibt es eine seltene spontane nicht ganz gleichgültige Galaktosurie Die Strukturformel der Galaktose ist



Zum Nachweis dient die fehlende Vergärbarkeit und die Oxydation zu unlöslicher Schleimsäure

Ein 7 gliedriges Kohlenhydrat ist die Ketose d Sedoheptulose die als Intermediärprodukt bei der Kohlenhydratsynthese im Pflanzenreich und im tierischen oxydativen Kohlenhydratstoffwechsel in Leber und Erythrocyten vorkommt

Zu den Monosacchariden werden auch Uronsäure und Aminozucker gerechnet Die 1 Gruppe enthält an Stelle des endständigen $C-H_2OH$ eine Carboxylgruppe COOH die sie als Säure charakterisiert Der wichtigste Vertreter ist die Glucuronsäure die zur Entgiftung von Medikamenten Toxinen und zur Löslichmachung gewisser unlöslicher Hormone dient Sie reduziert wie Glucose und hat charakteristische Drehungsverhältnisse und zwar rechts bei freier Form links bei Paarung was zu Verwechslungen führen kann die aber in der Regel nicht schwer ins Gewicht fallen da normalerweise auch beim Diabetiker nur minimale Spuren im Harn auftreten Spezifisches Reagens ist die Naphthoresorcinprobe

Als Polysaccharid ist die Glucuronsäure in den Mucopolysacchariden (Hyaluronsäure Chondroitinmucoitinschwefelsäure) Blutgruppen Heparin Bakterien usw enthalten Galakturonsäure ist Bestandteil der Obstpectine

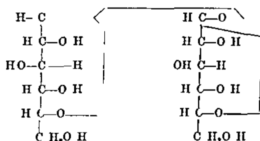
Aminozucker sind Glucosamin und Chondrosamin letzteres als Bestandteil des Knorpels

ββ) Oligosaccharide

Sie enthalten 2—4 Kohlenhydratgruppen die sich unter H_2O Austritt miteinander verbinden Praktisch wichtig sind nur die sogenannten Disaccharide die

aus 2 Gliedern bestehen Sie kommen entweder bei Freibleiben der Aldehyd oder Ketongruppe des zweiten Moleküls als Maltosetyp vor der reduziert oder bei Blockierung als Trehalosetyp der nicht reduziert

Hauptvertreter der 1 Gruppe ist die *Maltose* Sie besteht aus 2 α glucosidisch verbundenen Glucoseresten und ist ein enzymatisches Spaltprodukt von Starke und Glykogen wobei im Darm die Maltase das spezifische Ferment ist ferner die nicht vergarbare Lactose (der Milchzucker) die aus einem Molekul Glucose und einem Molekul Galaktose besteht in die sie im Darm durch die Lactase gespalten wird Bei dem seltenen aber harmlosen Übertritt in den Harn spricht man von Lactosurie Hauptvertreter der nicht reduzierenden Trehalose ist die Saccharose der Rohrzucker bestehend aus Glucose und Fructose (Fructofuranose) der in diesen beiden Kohlenhydraten durch die Saccharase (Fructosidase) im Darm oder in der Hefe gespalten wird Bei dieser Spaltung entsteht der Invertzucker der im Gegensatz zum rechtsdrehenden Rohrzucker die Ebene des polarisierten Lichts nach links dreht weil die Linksdrehung der Fructose die Rechtsdrehung der Glucose uberwiegt Die Formel der Trehalose ist folgende



Trehalose aus 2 Glucoseresten

Die Rohrzuckerspaltung wird Inversion und das entsprechende Ferment Invertase genannt

Invertzucker findet sich vor allem im Bienenhonig Rohrzucker reduziert nicht besitzt aber die Eigenschaft der Inversion

γγ) Polysaccharide

Die wichtigsten sind Starke Glykogen und Cellulose Sie bestehen aus d Glucosemolekulen in die sie bei der Saurehydrolyse zerfallen

Starke ist das wichtigste Nahrungskohlenhydrat und die Hauptspeicherform der Glucose in der Pflanze Sie besteht aus einem Gemisch von Amylopectin (etwa 80%) und Amylose wobei ersteres die Hullsubstanz letzteres im Kerne enthalten sind

Die Strukturformeln der beiden Substanzen (vgl S 539) sind nach KUHNAU folgende wobei nur einige Glieder der oft sehr langen Kette zur Darstellung gebracht sind

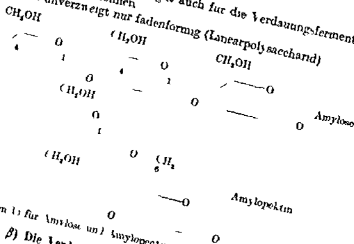
Das Reservekohlenhydrat des tierischen Organismus ist das Glykogen reichlich enthalten in der Leber von wo es nach Hydrolyse den Blutzucker speist und in geringen Mengen in der Muskulatur wo es in erster Linie der Energieproduktion dient Letzteres steht dem Amylopectin naher als das Leberglykogen Glykogen ist rein kolloidal gelost und gibt mit Jod eine Braunfarbung

Es ist noch starker verzweigt und aus noch kurzeren Ketten aufgebaut als das Amylopectin

Die Cellulose die Stutz und Membransubstanz der Pflanzen besteht aus Ketten von β glucosidisch aufgebauten Glucoseresten Sie ist unloslich außer in Kupferoxyd

ammoniak (Schweizer Reagenz). Das gilt auch für die Verdauungsfermente, die aber ihren Inhalt verdauen können.

Das Molekül ist unverzweigt nur fadenförmig (Linearpolysaccharid).



Form b für Amylose und Amylopektin (nach Karrer)

β) Die Verdauung der Kohlenhydrate

Die Polysaccharide der Nahrung werden in der Mundhöhle durch das Ptyalin des Speichels, eine α-Amylase, bis zur Maltosestufe zerlegt. Dieser Verdauungsvorgang wird im Magen fortgesetzt und im Darm unter der Wirkung der Amylase des Pankreas beendet. Hier werden auch Maltose und nicht resorbierbare Disaccharide der Nahrung durch besondere Fermente (Glucosidase, Galaktidase) als Monosaccharide resorptionsfähig gemacht.

Die Resorption erfolgt im Dünndarm bzw. bei Einlaufen im Kolon. Der Magen kann keine Glucose resorbieren.

Die Resorptionsgeschwindigkeit bezogen auf Glucose = 100 ist für Galaktose am größten (110), für Glucose = 100, für Fructose = 43, für Mannose = 19, für Xylose = 15 und für Arabinose = 9. Die entgegen dem Diffusionsgesetz bestehende Resorbierbarkeit der 3 erstgenannten Zucker ist durch Phosphorylierung in der Darmschleimhaut bedingt, während Mannose und Pentosen nicht phosphoryliert werden.

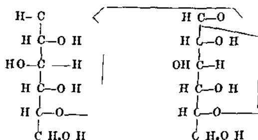
Die Phosphorylierung geschieht durch besondere Darmphosphatasen, die bei Glucose, Fructose und Galaktose über verschiedene Zwischenprodukte verläuft. Verzár und seine Schüler (Laszt u. a. (dort Literatur)) nehmen an, daß beim Phosphorylierungsvorgang ein Nebennierenrindeninkret eine maßgebende Rolle spielt, doch ist diese Theorie noch umkämpft (vgl. z. B. Heller). Beim tierischen und menschlichen D. m. ist die Glucoseresorption aus dem Darm beschleunigt (Laszt) und wird durch Insulin, den Antagonisten der Nebennierenrinde, wieder normalisiert. Der Mechanismus ist noch umstritten.

γ) Der Blutzucker und seine Regulation

Die im Darm resorbierten Monosaccharide und z. T. noch unbekannte, nicht reduzierende Abkömmlinge, vielleicht auch kleinste Mengen von Disacchariden, gelangen durch die Pfortader in die Leber. Hier erfahren sie je nach Bedarf folgende Schicksale: entweder sie kommen z. T. nach Phosphorylierung als Blutzucker in den Kreislauf, oder sie werden zur Energielieferung für den eigenen Bedarf oxydiert, oder sie werden als Glykogen gespeichert. Auch die Nieren können Blutzucker bilden, wenn auch in geringerer Menge als die Leber, wobei die Herkunft und Bildungsweise noch nicht ganz geklärt sind.

aus 2 Gliedern bestehen Sie kommen entweder bei Freibleiben der Aldehyd oder Ketongruppe des zweiten Moleküls als Maltosetyp vor der reduziert oder bei Blockierung als Trehalosetyp der nicht reduziert

Hauptvertreter der 1 Gruppe ist die *Maltose* Sie besteht aus 2 α glucosidisch verbundenen Glucoseresten und ist ein enzymatisches Spaltprodukt von Starke und Glykogen wobei im Darm die Maltase das spezifische Ferment ist ferner die nicht vergarbare Lactose (der Milchzucker) die aus einem Molekul Glucose und einem Molekul Galaktose besteht in die sie im Darm durch die Lactase gespalten wird Bei dem seltenen aber harmlosen Übertritt in den Harn spricht man von Lactosurie Hauptvertreter der nicht reduzierenden Trehalose ist die Saccharose der Rohrzucker bestehend aus Glucose und Fructose (Fructofuranose) der in diesen beiden Kohlenhydraten durch die Saccharase (Fructosidase) im Darm oder in der Hefe gespalten wird Bei dieser Spaltung entsteht der Invertzucker der im Gegensatz zum rechtsdrehenden Rohrzucker die Ebene des polarisierten Lichts nach links dreht weil die Linksdrehung der Fructose die Rechtsdrehung der Glucose uberwiegt Die Formel der Trehalose ist folgende



Trehalose aus 2 Glucoseresten

Die Rohrzuckerspaltung wird Inversion und das entsprechende Ferment Invertase genannt

Invertzucker findet sich vor allem im Bienenhonig Rohrzucker reduziert nicht besitzt aber die Eigenschaft der Inversion

γγ) *Polysaccharide*

Die wichtigsten sind Starke Glykogen und Cellulose Sie bestehen aus d Glucosemolekulen in die sie bei der Saurehydrolyse zerfallen

Starke ist das wichtigste Nahrungskohlenhydrat und die Hauptspeicherform der Glucose in der Pflanze Sie besteht aus einem Gemisch von Amylopectin (etwa 80%) und Amylose wobei ersteres die Hullsubstanz letzteres im Kerne enthalten sind

Die Strukturformeln der beiden Substanzen (vgl S 539) sind nach KUHNAU folgende wobei nur einige Glieder der oft sehr langen Kette zur Darstellung gebracht sind

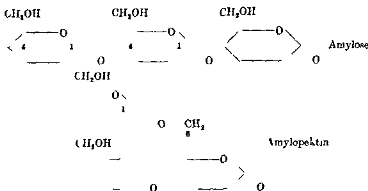
Das Reservekohlenhydrat des tierischen Organismus ist das Glykogen reichlich enthalten in der Leber von wo es nach Hydrolyse den Blutzucker speist und in geringen Mengen in der Muskulatur wo es in erster Linie der Energieproduktion dient Letzteres steht dem Amylopectin naher als das Leberglykogen Glykogen ist rein kolloidal gelost und gibt mit Jod eine Braunfarbung

Es ist noch starker verzweigt und aus noch kurzeren Ketten aufgebaut als das Amylopectin

Die Cellulose die Stutz und Membransubstanz der Pflanzen besteht aus Ketten von β glucosidisch aufgebauten Glucoseresten Sie ist unloslich außer in Kupferoxyd

ammoniak (Schweizer Reagenz) Das gilt auch für die Verdauungsfermente die aber ihren Inhalt verdauen können

Das Molekül ist unverzweigt nur fadenförmig (Linearpolysaccharid)



Formeln für Amylose und Amylopectin (nach KUHNAU)

β) Die Verdauung der Kohlenhydrate

Die Polysaccharide der Nahrung werden in der Mundhöhle durch das Ptyalin des Speichels eine α Amylase bis zur Maltosestufe zerlegt Dieser Verdauungsvorgang wird im Magen fortgesetzt und im Darm unter der Wirkung der Amylase des Pankreas beendet Hier werden auch Maltose und nicht resorbierbare Disaccharide der Nahrung durch besondere Fermente (Glucosidase Galaktidase) als Monosaccharide resorptionsfähig gemacht

Die Resorption erfolgt im Dünndarm bzw bei Einlaufen im Kolon Der Magen kann keine Glucose resorbieren

Die Resorptionsgeschwindigkeit bezogen auf Glucose = 100 ist für Galaktose am größten (110) für Glucose = 100 für Fructose = 43 für Mannose = 19 für Xylose = 15 und für Arabinose = 9 Die entgegen dem Diffusionsgesetz bestehende Resorbierbarkeit der 3 erstgenannten Zucker ist durch Phosphorylierung in der Darmschleimhaut bedingt während Mannose und Pentosen nicht phosphoryliert werden

Die Phosphorylierung geschieht durch besondere Darmphosphatasen die bei Glucose Fructose und Galaktose über verschiedene Zwischenprodukte verläuft VERZAR und seine Schüler LASZT u a (dort Literatur) nehmen an daß beim Phosphorylierungsvorgang ein Nebennireninkret eine maßgebende Rolle spielt doch ist diese Theorie noch umkämpft (vgl z B HELVE) Beim tierischen und menschlichen D m ist die Glucoseresorption aus dem Darm beschleunigt (LASZT) und wird durch Insulin den Antagonisten der Nebennierenrinde wieder normalisiert Der Mechanismus ist noch umstritten

γ) Der Blutzucker und seine Regulation

Die im Darm resorbierten Monosaccharide und z T noch unbekannte nicht reduzierende Abkömmlinge vielleicht auch kleinste Mengen von Disacchariden gelangen durch die Pfortader in die Leber Hier erfahren sie je nach Bedarf folgende Schicksale entweder sie kommen z T nach Phosphorylierung als Blutzucker in den Kreislauf oder sie werden zur Energielieferung für den eigenen Bedarf oxydiert oder sie werden als Glykogen gespeichert Auch die Nieren können Blutzucker bilden wenn auch in geringerer Menge als die Leber wobei die Herkunft und Bildungsweise noch nicht ganz geklärt sind

Der Blutzucker dessen Aufgabe in der Lieferung von Calorien für sämtliche Körperorgane besteht ist chemisch d Glucopyranose Er liegt normalerweise zwischen 70 und 120 mg % mit einem gewissen 24stündigen Rhythmus der durch ein sehr kompliziertes mehrfaches Regulationssystem mit geringen Schwankungen bedingt vor allem durch die Nahrungsaufnahme konstant erhalten wird

Folgende Faktoren sind es die hier im Wechselspiel nach dem Prinzip der mehrfachen Sicherung mitwirken

Erstens hormonale Faktoren (CANNON GRAFE MEYTHALER) Insulin Adrenalin der große Antagonist des Insulins Glucagon das ähnlich wirkt Hypophysenhormone Nebennierenhormone *ferner wahrscheinlich Vitamine* wie Aneurin Lactoflavin Nicotinsäure und Pantothensäure das Zentralnervensystem und ein leberautochthoner sogenannter homöostatischer von SOSKIN entdeckter Regulationsmechanismus

Außerdem wirkt der Blutzucker nach Art einer Kurzschlußreaktion im Pankreas selbst als Hormon (GRAFE MEYTHALER ANDERSON LONG FOA u a) in dem eine Steigerung des Blutzuckers in der Arteria pancreatica duodenalis automatisch eine so starke vermehrte Insulinproduktion auslöst bis er wieder normal geworden ist

Der Blutzucker in der Arterie liegt normalerweise um etwa 4 8 mg % höher als in der Vene, als Folge des Zuckerverbrauchs in dem jeweilig durchströmten Gewebe *Glucosebelastung und Insulin vergrößern diese sogenannte arteriovenöse Differenz* bis zu 58 mg % (SOMOGYI) Erniedrigung des Blutzuckers vermindert sie

Die Höhe des Blutzuckers steuert andererseits die Tätigkeit des endokrinen Systems und steht damit im Zentrum der gesamten *Stoffwechselvorgänge* beim D m

Dauernde intravenöse oder intraperitoneale Glucoseinjektionen bei Ratten Katzen und Schweinen (DOHAN LUCKENS LINK u a) führen durch Dauerhyperglykämie zuerst zu einer gewaltigen Steigerung der Insulinproduktion der β Zellen und wenn sie genügend lange fortgesetzt wird zu deren Erschöpfung mit dem Endresultate eines echten permanenten Pankreasdiabetes mit typischen histologischen Inselveränderungen (degenerativer Granulation Vacuolenbildung usw) Beobachtungen die auch im Hinblick auf den menschlichen D m von großer Bedeutung sind da sie den Gedanken nahe legen daß auch beim Menschen die Hyperglykämie nicht nur Folge sondern z T auch Ursache von Stoffwechselstörungen ist Andererseits vermag Verhinderung der Hyperglykämie (durch Adrenalektomie Phlorrhizin Insulin usw) Inselzellendegeneration und permanenten D m durch hohe Glucosegaben partielle Pankreasektomie und Hypophysenvorderlappenextraktinjektionen zu verhüten

Hypoglykämien infolge kohlenhydratarmer Kost Hunger (Hungerdiabetes und Unterernährung) bedingen eine Inaktivierung des Inselapparates die sich auch *durch abnorm niedrigen Insulingehalt des Pankreas und Herabsetzung der Kohlehydrattoleranz* [CLAUDE BERNARD (1859) CHAMBERS HAIST BEST (dort Lit) u a] zu erkennen gibt Das Absinken des Blutzuckers unter die Norm führt automatisch nach Art einer Alarmreaktion zu einer sofortigen vermehrten Adrenalinausschüttung bis das normale Blutzuckerniveau wieder hergestellt ist (CANNON) Gleichzeitig wird auch die Nebennierenrinde zu einer vermehrten Produktion der blutzuckersteigernden 11 Oxysteroide stimuliert so daß auch von dieser Seite her der Blutzucker wieder in die Höhe getrieben wird Auch der *Hypophysenvorderlappen* ist wahrscheinlich an der Blutzuckerregulierung beteiligt (SOMOGYI) sei es auf dem Wege über Wachstumshormone oder über ACTH das adrenocorticotrope Hormon

Der periphere Zuckerverbrauch ist weitgehend von der Höhe des Blutzuckers abhängig CRUICKSHANK u SHIVASTAVA hatten das zuerst für den Muskel nachgewiesen später SOSKIN LEVINE auch für den Gesamtorganismus und zwar durch

eine komplizierte Versuchsanordnung, wobei nachgewiesen wurde daß der Zucker verbrauch der Organe des diabetischen Organismus wie in der Norm erst bei einem gegenuber dem normalen Organismus um etwa 200 mg % hoheren Blut zuckerwert erreicht wird Aus diesen Ergebnissen sind von klinischer Seite falsche Schlusse uber die Bedeutung des Blutzuckers im menschlichen D m gezogen worden in dem Sinn daß ein erhohter Blutzucker gunstig und deshalb nicht zu bekampfen sei weil er die Zuckerverbrennung im Gewebe verbessere

Die klassische Mikromethode fur den Blutzucker stammt von HAGEDORN JENSEN sie bestimmt aber daneben auch nicht zuckerartige reduzierende Bestand teile des Serums wie Glucuronsaure Acetaldehyd usw mit

RING HASLEWOOD STROOKMAN FRANK KIRBERGER haben nach KÜHNAU [(Z) S 18 dort auch die Literatur] in den letzten Jahren neue auch klinisch anwendbare Methoden zur Bestimmung des wahren Blutzuckers entwickelt Leider verfuge ich uber keine Erfahrungen mit ihnen

d) Die Glucosurie

Überschreitet die Hyperglykamie einen gewissen Schwellenwert so kommt es zur Glucosurie dem am langsten bekannten objektiven Symptom der Zucker krankheit dem sie damit auch den Namen gab

Die Zuckerausscheidungsschwelle schwankt beim normalen Menschen in den Grenzen von 99—228 mg % (CAMPBELL u Mitarb) In 80 % der Falle liegen die Werte zwischen 140 und 180 mg % mit einem Durchschnitt von etwa 160 mg % Sehr niedrige Zahlen kommen fast nur beim sogenannten renalen Diabetes vor Im Alter pflegen die kritischen Schwellenwerte im Laufe der spateren Jahre zu steigen beim Zuckerkranken oft erhoht uber 200 mg % Der hochste Wert den ich beobachtete betrug 330 mg % Fructose und Galaktose haben keine Schwel lenwerte

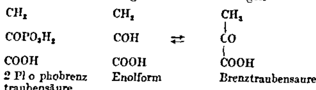
Die Glucosurie kommt durch 2 aufeinander folgende Vorgange in der Niere zustande die glomerulare Filtration (Primarharn) und die tubulare Ruckresorp tion Bei der Ruckresorption spielen sich Phosphorylierungsprozesse ab in dem die Glucose durch Hexokinase zu Glucose 6 Phosphat verestert und dann durch die spezifische Glucose 6 Phosphatase sofort wieder dephosphoryliert wird (HESS DE DUVE sowie LOWELL GREMSPON u a) Bestimmte Glucoside wie Phlorrhi zin Amygdalin Arbutin Salicin und neuerdings auch Desoxycorticosteron glucosid verdrangen die in den Tubuli gebildete Glucose 6 Phosphatasebindung so daß es zu einer Zuckerausscheidung kommt

Die abnorm hohe Zuckerschwelle von 300 mg % bei alteren Diabetikern und manchen Hypertonikern die C v NOORDEN fruher als Nierenabdichtung bezeich nete ist wahrscheinlich durch krankhafte Herabsetzung der glomerularen Fil tration bei ungeschadigter Ruckresorption bedingt Experimentell laßt sich durch Diuretin die Zuckerschwelle beeinflussen das gilt aber nur fur Tiere und ist nicht gesetzmaßig

e) Der intermediare Kohlenhydratstoffwechsel und seine Beziehung zu Fett und Eiweißstoffwechsel

Auf keinem anderen Gebiet der physiologischen Chemie ist in den letzten Jahren besonders in Amerika so intensiv und vielseitig gearbeitet worden wie auf dem Gebiet des intermediaren Kh Stoffwechsels Und je tiefer man in diese wichtige Materie eindrang um so komplizierter erwies sie sich Auch heute noch sind diese Untersuchungen in vollem Flusse und es gilt noch viele Ratsel und Unklarheiten zu klaren

3 Phosphorglycerinsäure und durch Transphosphorylierung durch die Phosphorglycerat mutase die 2 Phosphorglycerinsäure. Der weitere Weg führt irreversibel zu Phosphobrenztraubensäure und von dieser nach Phosphorsäureabspaltung zur Brenztraubensäure selbst, wie die folgenden Formeln zeigen



wobei aus ADP ATP wird. Das wirksame Ferment hierbei ist in Gegenwart von Mg oder K die Pyrovat Kinase.

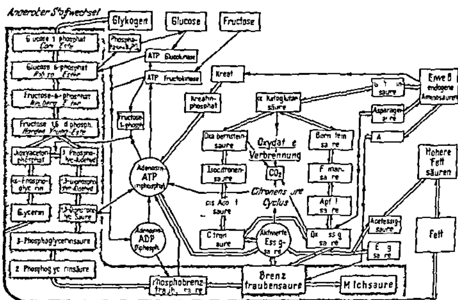


Abb 55 Der Citronensäurecyclus mit seinen Verbindungen (nach KNOOP MARTIUS KREBS u a)

Aus der Brenztraubensäure wird schließlich durch die reduzierende Lactikodehydrase die l(+) Milchsäure CH_3—COHO—COOH. Der Milchsäuregehalt des Blutes beträgt normalerweise 5—15 mg %, bei CO_2 Mangel (Herzinsuffizienz) und starker Muskelarbeit bis zu 200 mg %.

Man sollte denken, daß diese sehr einfache Substanz sehr leicht und rasch zu den Endprodukten CO_2 und H_2O oxydiert würde. *Tatsächlich schlägt aber nun der* Organismus den wohl im intermediären Stoffwechsel bemerkenswertesten Umweg ein, und zwar zunächst durch Rückoxydation zu Brenztraubensäure und dann über die aktivierte Essigsäure den sogenannten *Citronensäurecyclus* (KNOOP u MARTIUS, KREBS, SCHUSTON u a). Die obige Abb 55 gibt davon ein gutes Bild.

Dieser Cyclus, für den KREBS die heute fast allgemein angenommene zusammenfassende Theorie aufgestellt hat, umfaßt 9 reversibel ineinandergehende Glieder: Oxalessigsäure, Citronensäure, cis Aconitsäure, Isocitronensäure, Oxalbernsteinsäure, α Ketoglutarsäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, Apfelsäure und landet wieder bei der Oxalessigsäure. Bei diesem Kreislaufe werden 3 Moleküle CO_2 und 10 H abgespalten, wodurch das Ausgangsprodukt Brenztraubensäure vollständig zerstört wird.

Die hierbei sich abspielenden Vorgänge in mindestens 12 Einzelstufen und die dabei wirksamen Fermente sind so kompliziert, daß sie an dieser Stelle nicht geschildert werden können. Vielmehr muß auch in diesem Punkte auf die ausgezeichneten neuesten Darstellungen von K. LANG (Z 1952) und J. KÜHNAU (Z 1955) verwiesen werden.

Neben dem bisher geschilderten komplizierten glykolytischen Abbau des Glucose-6-phosphats gibt es aber auch einen direkten oxydativen Weg nach dem schon verschiedentlich erwähnten Prinzip der doppelten Sicherung bei besonders wichtigen intermediären Stoffwechselvorgängen.

Dabei ist noch nicht genügend geklärt, wann und unter welchen Umständen und in welchem Umfange der eine oder der andere Weg vom Organismus beschritten wird.

Diesen zweiten oxydativen Abbau der Hexosen entdeckten in ihrem ersten Abschnitt schon 1935 WARBURG u. Mitarb. (CHRISTIAN und GIESE), indem sie fanden, daß Glucose-6-phosphat in der Hefe unter Mitwirkung der Co-Dehydrase II (TPNH) zu 6-Phosphogluconolacton und 6-Phosphogluconsäure oxydiert wird. Zahlreiche spätere Autoren, vor allem CORI und DICKENS u. Mitarb. (Lit. bei KÜHNAU) deckten dann die weiteren etwa 11 Abbau- und Umbaustufen auf, die mit Hilfe besonderer Fermente über 6-Phosphogluconsäure, 3-Ketophosphogluconsäure, 5-Ribulose-phosphat zur Pentose-5-Ribosephosphat zu d-Glycerinaldehyd-3-phosphat und einem noch nicht gesicherten zweigliedrigen C-Körper führen.

Der Weg des oxydativen Abbaus dieser Körper zu den Endprodukten ist bisher scheinbar noch unbekannt.

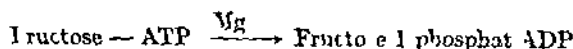
Erwähnt sei noch, daß die der Ribose nahestehende Desoxyribose der Nucleoproteide nicht durch Abbau von Hexosen gebildet werden kann, sondern synthetisch durch Aldolkondensation von Glycerinaldehyd-phosphat und Aldehyd mit Hilfe der Desoxyribose-Aldolase gebildet wird.

Immerhin ist Ribose in Desoxyribose auf dem Umweg über Glycerinaldehyd-phosphat umwandelbar.

Näheres darüber im Gichtkapitel.

Von den anderen für den Menschen wichtigen Hexosen (Fructose, Mannose, Galaktose) hat die Fructose (Laevulose) auch für den Kliniker ein besonderes Interesse. Schon lange ist ihm bekannt, daß bei fetthaltigen Diätformen die Acidose durch Fructose besser herabgesetzt wird als durch Glucose, und MINKOWSKI stellte schon fest, daß beim Diabetiker Fructose im Gegensatz zu Glucose fast ganz zur Glykogensynthese und Calorienproduktion benutzt wird. Alle späteren Untersuchungen von CORI u. CORI, STUHLFAUTH, WEINSTEIN, ROE u. a. [Lit. bei KÜHNAU (Z)] haben das bestätigt und erweitert. Die normale Leber wandelt Fructose schnell in Glucose um.

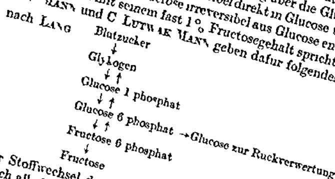
Die Fructose wird nach ihrer Resorption im Darm in Leber, Muskulatur, Gehirn, eventuell auch Niere durch Fructosekinase bzw. eine unspezifische Hexokinase (Gehirn) phosphoryliert, wobei in Leber und Muskulatur Fructose-1-phosphat, im Gehirn Fructose-6-phosphat gebildet wird, und zwar irreversibel mit Hilfe der Phosphorsäure des ATP in Gegenwart von Magnesiumsalzen in ähnlicher Weise wie die Glucose nach folgender Gleichung:



$$\text{Fructose} + \text{ATP} \xrightarrow{Mg} \text{Fructose-1-phosphat} + \text{ADP}$$

Aus letzterer Substanz entsteht mit Hilfe der 1-Phosphofructokinase das Fructose-1,6-Diphosphat und daraus mit Hilfe der Hexosediphosphatase Fructose-6-phosphat + Phosphat, ebenfalls irreversibel.

In der Muskulatur ist nur ein glykolytischer Abbau möglich und eine Glykogenbildung aus Fructose nur auf dem Umweg über die Glucose, während in Leber und Niere Fructose-6-phosphat reversibel direkt in Glucose-6-phosphat übergehen kann. Umgekehrt kann Fructose irreversibel aus Glucose entstehen, wofür das menschliche Sperma mit seinem fast 1% Fructosegehalt spricht. F. MANN und C. LUTWAK-MANN geben dafür folgendes Schema nach LANG:



Der Stoffwechsel der *Mannose* ist insofern sehr einfach, als die d-Mannose in schwach alkalischer Reaktion sich schon spontan in d-Glucose umlagert, und zwar ohne Kettenspaltung, ein Vorgang, der sich auch im Tierorganismus vielleicht nach intermediärer Phosphorylierung vollzieht.

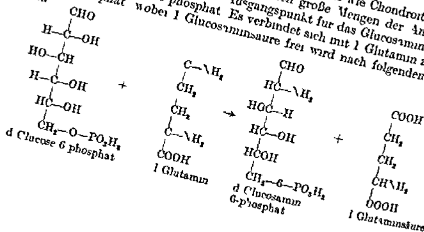
Die *Galaktose* in Form des Milchzuckers ist besonders für den kindlichen Organismus von Bedeutung. Sie wird wie die anderen Monosaccharide nach vorausgehender Phosphorylierung sehr rasch resorbiert. Die Toleranz des Menschen für diesen Zucker ist besser als die für Glucose. Auch der Diabetiker vermag ihn fast völlig zu verwenden. Auch seine antiketogene Wirkung ist größer als die der Glucose. Voraussetzung ist allerdings die funktionelle Intaktheit der Leber, so daß die Galaktosebelastung sich als Leberfunktionsprüfung bewährt hat. Bei Störungen kommt es zu Galaktosämie und Galaktosurie.

Aus Galaktose wird mit Hilfe von ATP in Gegenwart von Magnesiumsalzen und Cystein Galaktose-1-phosphat.

Eine Umwandlung dieser Verbindung in Glucose-1-phosphat vollzieht sich mit Hilfe der Galaktowaldenase (wegen der stattfindenden WALDENschen Umkehrung so genannt) reversibel. Letztere Verbindung wird dann wie schon oben geschildert in Glykogen oder über Glucose-6-phosphat in Glucose umgewandelt.

Erwähnt seien schließlich noch Seitenwege des Zuckerstoffwechsels, nämlich Aminozucker und die Uronsäuren.

Bestimmte Glykoproteide des tierischen Organismus, wie Chondroitinschwefelsäure, Hyaluronsäure, Mucoitinsäure, enthalten große Mengen der Aminozucker d-Glucosamin und d-Galaktosamin. Ausgangspunkt für das Glucosamin ist wahrscheinlich das d-Glucose-6-phosphat. Es verbindet sich mit l-Glutamin zu d-Glucosamin-6-phosphat, wobei l-Glucosaminsäure frei wird nach folgendem Strukturbild:

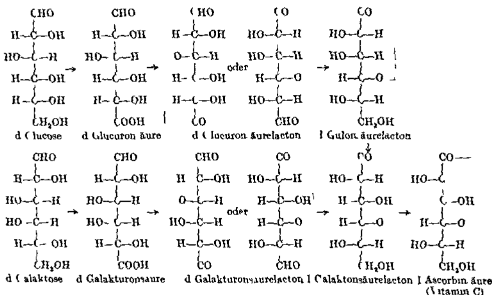


Galaktosamin wird eben so wie freie Galaktose durch eine besondere Kinase in Galaktosamin-1-phosphat und nach Acetylierung und Phosphorylierung in die Chondroitinschwefelsäure des Knorpels eingebaut

Die Uronsäuren sind Glucuronsäure Galakturonsäure und ihr wichtigstes Derivat die Ascorbinsäure das Vitamin C Sie sind Oxydationsprodukte der Monosaccharide mit selbständigen Aufgaben und ohne weitere Umwandlungen oder Einbau in den übrigen Zuckerabbau

Die d Glucuronsäure hat als Ester oder Äther in der Leber entgiftende Funktion und ist außerdem Bestandteil der Mucoproteide

Ihre wichtigste Aufgabe aber ist daß die beiden Uronsäuren die Muttersubstanz des Vitamin C sind welche von den Pflanzen und den meisten Tieren mit Ausnahme von Meerschweinchen und Hominiden und von diesen auch in beschränktem Umfange selbst aufgebaut werden Die Reaktionen haben folgenden der Darstellung von J KÜHNAU entnommenen Ablauf



Über die Biosynthese der Kohlenhydrate läßt sich zusammenfassend folgendes sagen Bei der Umkehr fast sämtlicher Teilreaktionen des Kh Abbaus kann grundsätzlich durch Umkehr der die Glykolyse und den Citronensäurecyclus zusammensetzende Reaktionskette jedes der während ihres Ablaufes auftretenden Zwischenprodukte einschließlich der CO_2 zum Aufbau von Kohlenhydrat verwendet werden (J KÜHNAU z Z S 56) Auch Kohlensäure und Essigsäure können wie neuere Isotopenuntersuchungen gezeigt haben für den Aufbau von Glucose und Glykogen herangezogen werden allerdings nur unter Benutzung anderer C Verbindungen

Die dabei eingeschlagenen Wege sind außerordentlich verschieden so daß bei Sperrung eines Weges dem Organismus nach dem Prinzip der doppelten und mehrfachen Sicherung das bei den wichtigsten Stoffwechselvorgängen immer wieder in die Erscheinung tritt und eine Entratselung oft so außerordentlich schwierig gestaltet noch ein oder zwei andere zur Verfugung stehen

Beim Studium des intermediären Stoffwechsels des Kh muß ich immer wieder an einen Ausspruch denken den vor 50 Jahren der Altmeister der physiologischen

Chemie der Nobelpreisträger ALBRECHT KOSSEL zu mir, der ich damals junger Assistent von L. KREHL in Heidelberg war und KOSSEL einmal um Rat fragte: „Auf dem Gebiet des organischen intermediären Stoffwechsels kann der Organismus fast alles machen." Das ist ein sehr wichtiges heuristisches Prinzip, das wir unserer Arbeit zugrunde legen sollten. Über diese Antwort war ich damals etwas erstaunt. Heute, wo wir wissen, daß selbst die Kohlensäure wieder zur Synthese benutzt werden kann, ist es klar, wie recht damals KOSSEL mit seiner Prophezeiung hatte.

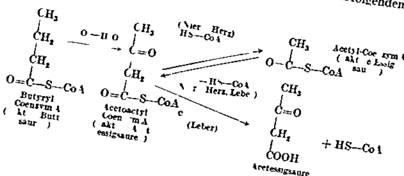
5) Die Beziehung des Kohlenhydratstoffwechsels zum Fett- und Eiweißstoffwechsel

Die Beziehung des Kohlenhydratstoffwechsels zu dem Umsatz der beiden anderen Hauptnahrstoffe Fett und Eiweiß sind in großen Zügen schon sehr lange bekannt. Schon seit 50 Jahren wissen wir, daß aus Kohlenhydraten Fett und Eiweiß entstehen kann, man hat auch schon erkannt, daß umgekehrt auch Eiweiß in Kohlenhydrat umgewandelt werden kann und hat zum Teil auch schon vermutet, daß sogar aus Fett Kohlenhydrate gebildet werden können, aber die zum Teil außerordentlich komplizierten Zwischenstufen, die diese Umwandlungen durchlaufen müssen, und die Fülle der Fermente, die dazu nötig sind, hat man erst in den letzten Jahrzehnten, vor allem durch amerikanische Untersuchungen, kennen gelernt, und manche Fragen sind noch ungeklärt. Auf diesem Gebiet muß ich mich auf die Darstellung der wichtigsten Vorgänge beschränken und im übrigen wieder auf die großen Zusammenfassungen der letzten Jahre (dort auch umfassende Literaturangaben), besonders von K. LANG (1952), J. KÜHNAU (1955) u. a. verweisen. Wie weit diese Darstellungen bis zum Erscheinen dieses Buches noch in allen Punkten zutreffen, ist bei der intensiven Arbeit gerade auf diesem Zentralgebiete des intermediären Stoffwechsels schwer zu sagen. Ich werde mich im folgenden bemühen, nur solche Ergebnisse zu bringen, die heute als gesichert zu betrachten sind.

Was zunächst die *Beziehungen zwischen Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel* angeht, so wird die Brücke hier durch die sogenannte „aktive Essigsäure" (Acetyl-Coenzym A) geschlagen. Dieser wichtige Stoff entsteht sowohl bei dem Abbau von Glykogen und Glucose nach EMBDEN-MEYERHOF als auch bei der von F. KNOOP 1904 entdeckten β-Oxydation der Fettsäuren. Die aktive Essigsäure kann reversibel sowohl in Kohlenhydrate als auch in Fettsäure übergehen.

Bei dem Abbau der gradzahligen höheren Fettsäuren wird unter Oxydation des β-C-Atoms (dem 2. vor der endständigen Carboxylgruppe) die Gesamtkette jeweils um 2-C-Glieder gekürzt bis herunter zu einer Kette von 4 C-Atomen. Dazu ist die Mitwirkung des Co-Enzyms A nötig, das seinerseits als Energielieferanten das Adenosintriphosphat erfordert. Der auf der letzten Stufe der Oxydation gebildete C_4-Rest ist aktive Buttersäure (Butyryl-Coenzym A), die erst in aktive Acetessigsäure und dann in gewöhnliche Acetessigsäure umgewandelt wird nach folgendem Schema:

Stufe 49



Die Umwandlung der aktiven Acetessigsaure in Acetessigsaure in der Leber ist irreversibel und wird durch das spezifische Ferment die Acetoacetyl Coenzym A Deacylase besorgt

Die aktive Essigsaure kann dann wieder in den Citronensaurecyclus eintreten und dort wieder oxydativ abgebaut werden oder auch zu aktiver Acetessigsaure mit Hilfe von Coenzym A ruckgebildet werden

Aus jedem Molekul Fettsaure entsteht in der Leber ganz unabhangig von der Kettenlange 1 Molekul Acetessigsaure Letztere kann die Leber selbst nicht weiter verwerten wohl aber die anderen Organe die sie in aktive Acetessigsaure ruckverwandeln und dann in aktive Essigsaure aufspalten In der Niere geschieht dies durch Coenzym A + ATP im Herzmuskel durch das Succinyl Coenzym A

Die Kondensation von 2 Molekulen aktive Essigsaure zu aktiver Acetessigsaure ist der Hauptweg der Acetkorperproduktion im Korper

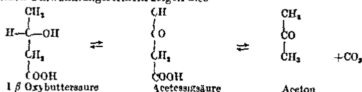
Durch Isotopenversuche von WEINHOUSE u Mitarb ist festgestellt daß die C_2 Reste der bei der β Oxydation entstehenden aktiven Essigsaure zu Acetessigsaure werden konnen und zwar unter Mitwirkung des Coenzyms A Dieses Ferment vermag auch in Gegenwart von ATP gewohnliche Essigsaure zu Acetessigsaure aufzubauen Mit steigender Fettsaurenkette nimmt der Anteil der Acetessigsaurebildner $-CH_2-CO$ und CH_2-COOH und damit auch die relative Acetonkorperbildung aus aktiver Essigsaure pro Fettsaure zu Die aus den langen Fettsaureketten entstehenden C_2 Reste konnen nur beim Nichtdiabetiker zu CO_2 oxydiert werden wahrend sie beim Zuckerkranken ketogen wirken Die primar gebildete nicht aktive Acetessigsaure vermag weder die Leber des normalen noch des diabetischen Organismus aufzuspalten

Die intermediar gebildete Acetessigsaure geht sofort in die aktive Form uber die entweder zur aktiven Essigsaure wird oder zum reduktiven Aufbau von Fettsauren verwandt wird Nur ein kleiner Teil erscheint nach Abspaltung des Coenzymrestes A normalerweise im Blute dagegen beim D m ein wechselnd großer weil der oxydative Abbau der aktiven Essigsaure im Citronensaurecyclus gesperrt und außerdem die Fettsauresynthese aus aktiver Essigsaure bei dieser Krankheit vermindert ist

Die Acetessigsaure kann dann auf einem Nebenwege des Fettstoffwechsels entweder zu 1 β Oxybuttersaure hydriert oder reversibel zu Aceton decarboxyliert werden Dieser letztere Vorgang zeigt daß das so gebildete Aceton nicht wie fruher allgemein angenommen wurde ein reines nicht weiter verwandelbares Abfallprodukt ist sondern vom Organismus zu neuen Synthesen benutzt werden kann

Bewiesen wurde das durch Isotopenversuche von KOHLER u Mitarb u a in denen radioaktive CO_2 sowohl in der Leber als auch in anderen Organen Aceton zu radioaktiver Acetessigsaure aufbaute

Die folgenden Umwandlungsformeln zeigen dies



1 β Oxybuttersaure Acetessigsäure Aceton

Den Abbau der Acetessigsaure zu Aceton besorgt die Acetessigsaurecarboxylase die nur in Gegenwart von Biotin oder deren Derivaten als Coenzym wirksam ist

Das Aceton selbst wird entweder ausgeatmet oder rucklaufig carboxyliert zu Acetessigsaure oder zu CO_2 und Essigsäure abgebaut Letztere Saure kann dann

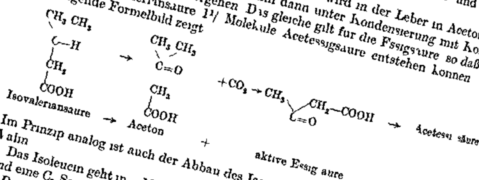
wieder in ihre aktive Form („aktive Essigsaure") ubergehen und zur Synthese von Glykogen, Aminosauren, Fettsauren, Harnstoff und Ham verwendet werden.

Der Abbau von Aceton zu Kohlensaure und Essigsaure verlauft unter intermediarer Bildung des Esters Propandiol-1-phosphat. Mit Hilfe des sogenannten BARANOWSKI-Ferments ist auch eine Oxydierung zu Brenztraubensaure bzw. Milchsaure mit allen deren Bildungswegen (Glykogen usw.) moglich, wie auch Isotopenversuche bewiesen haben.

Der Abbau der ungradzahligen Fettsauren geschieht auch auf dem Wege der β-Oxydation, fuhrt aber nicht zur 4-gliedrigen Buttersaure und Acetessigsaure, sondern zur 3-gliedrigen Propionsaure. Diese ist kein Ketonkorperbildner, sondern wird auf dem Wege des Citronensaurecyclus zu Glykogen umgewandelt, womit die Verbindung von Fett- und Kh-Stoffwechsel hergestellt wird.

Der Abbau verzweigter Fettsauren, enthalten in gewissen Nahrungsmitteln, z. B. Butter, und der Abbau gewisser Aminosauren (Leucin, Isoleucin und Valin) schlagt einen anderen Weg ein als den des gradkettigen.

Isovaleriansaure, die Ketosaure des Leucin, wird in der Leber in Aceton und Essigsaure gespalten. Das Aceton kann dann unter Kondensierung mit Kohlensaure in Acetessigsaure ubergehen. Das gleiche gilt fur die Essigsaure, so daß aus 1 Molekul Isovaleriansaure 1½ Molekule Acetessigsaure entstehen konnen, wie das folgende Formelbild zeigt:



Im Prinzip analog ist auch der Abbau des Isopropylrestes der Isobuttersaure aus Valin.

Das Isoleucin geht in α-Methylbuttersaure uber, die bei ihrem Abbau Essigsaure und eine C_3-Saure, die uber Brenztraubensaure zu Glykogen werden kann, liefert.

Die Fettbildung aus Kohlenhydraten ist schon seit 1875 durch SCHIFF, PAVY bekannt und sicher bewiesen. Im Rattenorganismus konnen normalerweise, wie v. STETTEN u. BOYER zeigten, 30—50% der aufgenommenen Kh in Fettsauren ubergehen. In vitro geht bei Verwendung von Leberschnitten markierte Glucose zu 10—15% in 24 Std in markiertes Fett uber (CHAIKOFF u. Mitarb.). Bei Verwendung anderer Organe ist der Betrag geringer, aber fur alle Organe, auch Gehirn und vor allem Fettgewebe, sicher bewiesen.

Der Drehpunkt bei der Umwandlung von Kh in Fettsauren ist, wie schon fruher erwahnt, die „aktive Essigsaure", die beiden gemeinsam ist.

Die Fettsauren der aus Kh gebildeten „aktiven Essigsaure" konnen durch Umkehr der KNOOPschen β-Oxydation der Fettsauren aufgebaut werden. Die dazu notige Energie liefert der oxydative Abbau von Kh.

Wirksame Fettsaurebildner sind die Vorstufen der „aktiven Essigsaure", vor allem Milch- und Brenztraubensaure. 30% der zugefuhrten radioaktiven Milchsaure wird bei hungernden Ratten in den Fettsauren von Leber und Muskel wiedergefunden. Bei Brenztraubensaurefutterung sind es etwa 25%.

Zwischenstufe ist stets die „aktive Essigsaure". Acetessigsaure kann dazu nicht verwandt werden.

Bei der Umwandlung von Kh in Fettsaure ist das *Insulin* entscheidend beteiligt, indem es den Zuckerabbau auf der Essigsaurestufe von der Oxydation auf die

reduktive Fettsauresynthese umschaltet (J KÜHNAU 7 S 64) Die Fahigkeit der Leber von pankreas bzw alloxandiabetischen Tieren markiertes Acetat in Fettsauren einzubauen ist gegenuber normalen Tieren erheblich vermindert Sie wird durch Insulin normalisiert beim nicht diabetischen Tier uber die Norm ge steigert Die Fettbildung aus Kh wird beim pankreasdiabetischen Tiere merk wurdigerweise auch durch Fructose begunstigt so daß hier Fructose wie Insulin wirkt wahrend in vitro sowohl Insulin wie Fructosezusatz zu diabetischen Lebern unwirksam ist auch kann Fructose von den diabetischen Leber nicht in Fett umgewandelt werden obwohl sie dort normal oxydiert wird

Der Antagonist des Insulins bei der Fettbildung aus Kh ist der Hypophysen vorderlappen Die Herabsetzung dieser Umwandlung nach Pankreatektomie unter bleibt nach Exstirpation sowohl von Hypophyse als auch von Nebennieren ACTH wirkt hinsichtlich der Lipogenese wie Pankreatektomie Hinsichtlich der Fettbil dung aus Kh wirkt protrahierter Hunger wie Insulinmangel was wohl damit zusam menhangt daß im protrahierten Hunger die Insulinbildung stark herabgesetzt ist

Auf diese Weise kann es zum sogenannten Hungerdiabetes kommen Dabei ist vielleicht auch ein Ausfall der Energieproduktion im Citronensaurecyclus oder ein Schwinden der fur die Fettbildung aus Zucker notwendigen Enzyme beteiligt

Aktive Essigsaure scheint auch fur die Bildung des Steroidringes erforderlich zu sein Jedenfalls findet sich der Kohlenstoff von radioaktiv markiertem Acetat Aceton und Acetonacetat sowohl im Cholesterin wie in dem 17 Oxycorticostero nen der Nebennieren wieder

Wahrend beim diabetischen Tiere die Fettsauresynthese leidet gilt fur die Cholesterinsynthese aus Essigsaure und Kohlenhydraten das Gegenteil wie auch die klinischen Erfahrungen zeigen daß gerade der schwere unkompensierte D m durch hohe Blutcholesterinwerte charakterisiert ist

Eine Kh Bildung aus Fettsauren wurde zuerst von E GRAFE u CH WOLF 1912 auf Grund von Untersuchungen bei ganz besonders schweren Diabetikern behaup tet Die Zuckerproduktionen wahrend langerer Perioden waren so enorm groß daß sie weder aus den Kohlenhydraten noch aus den Eiweißkorpern der Nahrung allein stammen konnten

GRAFE u WOLF schrieben damals Die Werte D N (normal 2 8) lagen in langeren Perioden uber 5 0 so daß nach unseren bisherigen Vorstellungen eine *Zuckerbildung aus Fett angenommen werden muß* Die Berechnung auf Grund der LANDERGREENschen Anschauungen fuhrt zu dem gleichen Schlusse (Lit bei GRAFE u WOLF) Diese wie mir heute scheint besonders wichtigen Unter suchungen gerieten sehr bald in Vergessenheit und erst 11 Jahre spater behauptete 1923 GEELMUYDEN auf Grund chemischer Erwagungen und 1927 C v NOORDEN u S ISAAC sowie MACLEOD von neuem daß aus Fettsauren Kh werden kann

CHAIKOFF und WEBER fanden 1928 beim hungernden maximal diabetischen Hund so große Zuckerausscheidungen nach Epinephrininjektionen daß weder die kleinen Kh Vorrate des Korpers noch das umgesetzte Eiweiß die Quelle zu sein schienen CHAMBERS (unter LUSK) behauptete dann bei einer Nachprufung daß nicht notwendig eine Neubildung von Zucker aus Fett vorlage da es sich wahr scheinlich um eine nachtragliche Ausscheidung vorher retinierten Zuckers handele

THANNHAUSER (1927) und G LUSK (1928) bestritten energisch eine Zucker bildung aus Fett Neuere Versuche mit Organextrakten von J KÜHNAU und mit Perfusionen sprachen dann doch wieder fur eine Kh Synthese aus Fett Eine sichere einwandfreie Entscheidung brachten erst die modernen Isotopenver suche mit der Feststellung daß ein Aufbau von Glucose aus Fettsauren im wesentlichen nur uber den Citronensaurecyclus also durch Kondensation der den Fettsauren entstammenden C_2 Reste mit Oxalessigsaure moglich ist und daß in

diesem Falle 2 der 6 C Atome der Glucose aus Fettsauren hervorgehen konnen (J KÜHNAU Z S 66) da ein kleiner Teil des Fettsaurekohlenstoffs uber Acetessigsaure und Aceton in Brenztraubensaure und Milchsaure ubergeht

Wichtiger noch ist daß markierter Kohlenstoff von Fettsauren sich in allen C Atomen von Glucose bzw Glykogen wiederfindet Der Umbau von Fettsauren in Glucose erfolgt anscheinend praktisch nur uber die C Reste der aktiven Essigsaure

Der Umbau kann allerdings moglicherweise auch uber Aceton erfolgen

Daß der Glycerinanteil von Fetten und Phosphatiden im Organismus in Kh ubergeht ist schon lange bekannt

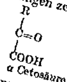
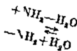
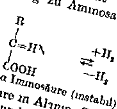
Markiertes Glycerin von Neutralfett einer Fettmahlzeit findet sich schon eine Stunde nach Aufnahme im Blutzucker und im Leberglykogen wieder

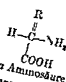
Die aktive Essigsaure ist in jedem Fall die Zwischenstation die sowohl bei der Fettbildung aus Kh wie umgekehrt bei der Kh Bildung aus Fettsauren passiert werden muß Beim Phlorrhizindiabetes wird aber wie Isotopenversuche bewiesen der normale Abbau Brenztraubensaure → aktive Essigsaure → aktive Acetessigsaure uber den Citronensaurecyclus gehemmt so daß es zur Acetessigsaure und Fettsaurebildung kommt

Eine vollstandige Oxydation der Fettsauren zu CO_2 und H_2O geschieht durch ein kompliziertes Fermentsystem (Multienzyme Cyclophorase) in Leber und Niere nur dann wenn Glieder des Citronensaurecyclus mit verbrannt werden Ganz richtig formulierte schon Anfang des Jahrhunderts E PFLÜGER Die Fette verbrennen im Feuer der Kohlenhydrate ROSENFELD hat dann diesen Satz 1920 ubernommen und irrtumlich wird er seit Jahrzehnten als Autor dieses Satzes bezeichnet

Die Acidose im Hunger und im schweren D m gleichviel welcher Genese entwickelt sich weil ein Kh Abbau uber den Citronensaurecyclus oder wenigstens einzelne seiner Glieder wegen Mangel dieses Nahrstoffes nicht erfolgen kann Antiketogen wirken Brenztraubensaure Milchsaure sowie die entsprechenden Aminosauren Alanin Asparagin und Glutaminsaure Die antiketogene Wichtigkeit des Tricarbonsaurecyclus geht auch aus dem niedrigen Gehalte dieser Sauren im diabetischen Organismus hervor

Was nun die Beziehung *zwischen Kohlenhydrat und Eiweißstoffwechsel* betrifft so konnte hieruber erst Klarheit geschaffen werden als um die Wende des Jahrhunderts durch die klassischen Untersuchungen von EMIL FISCHER mit seinen Schulern das Eiweißproblem zu einem Aminosaurenproblem geworden war Die Intermediarprodukte des Kh Stoffwechsels in Gestalt von α Ketosauren konnen jederzeit bei Bedarf durch Aminierung zu Aminosauren werden wie folgende Gleichungen zeigen



$$\underset{\alpha\ \text{Cetosäure}}{\begin{matrix}R\\|\\C{=}O\\|\\COOH\end{matrix}} \quad \underset{-NH_3+H_2O}{\overset{+NH_3-H_2O}{\rightleftarrows}} \quad \underset{\alpha\ \text{Iminosäure (instabil)}}{\begin{matrix}R\\|\\C{=}HN\\|\\COOH\end{matrix}} \quad \underset{-H_2}{\overset{+H_2}{\rightleftarrows}} \quad \underset{\alpha\ \text{Aminosäure}}{\begin{matrix}R\\|\\H{-}C{-}NH_2\\|\\COOH\end{matrix}}$$

So konnen reversibel Brenztraubensaure in Alanin Oxalessigsaure in Asparaginsaure α Glutarsaure in Glutaminsaure und Glyoxylsaure in Glykokoll ubergehen Die Überfuhrung geschieht mit Hilfe von Transaminasen

Die Glutaminsaure besitzt unter diesen Aminosauren eine Sonderstellung insofern als auch andere Aminosauren wie Histidin Prolin uber die l Glutaminsaure in die sie ubergehen konnen sich auf diese Weise indirekt am Kh Stoffwechsel beteiligen Das gleiche gilt fur Serin und Threonin auf dem Umweg uber Glykokoll Ferner sind glykoplastisch Isoleucin Lysin Tryptophan und Arginin

Für andere Aminosäuren wie Methionin, Leucin, Phenylalanin und Tyrosin gilt dies nicht. Sie haben vielmehr ketoplastischen Effekt, d. h. sie sind Ketonkörperbildner. Phenylalanin und Tyrosin sind sowohl glyko- wie ketoplastisch, wobei allerdings der ketoplastische Charakter überwiegt. Das verschiedene Verhalten der verschiedenen Aminosäuren ist schon lange aus Untersuchungen beim D. m., sei es bei der experimentellen Form der Tiere (Pankreas- bzw. Phlorrhizindiabetes) oder bei der genuinen Form des Menschen wohl bekannt, aber die Kenntnis der Umwandlungen im einzelnen ist erst ein Produkt der Forschungen der letzten Jahrzehnte, insbesondere der Isotopentechnik.

Heute erscheint es uns bei der Reversibilität fast aller dieser Vorgänge fast selbstverständlich, daß nicht nur Kh in Eiweiß, sondern umgekehrt auch Eiweiß in Zucker übergehen kann, aber vor 60 Jahren war das ein sehr umkämpftes Problem, als der große Physiologe EDUARD PFLÜGER sich mit aller seiner großen Autorität und Leidenschaft gegen die Anschauung, daß Zucker aus Eiweiß entstehen könnte, wandte (siehe PFLÜGER: Glykogen 1904, dort auch Literatur und eigene Versuche). Erst die eindrucksvollen und beweiskräftigen, vielfach variierten Untersuchungen von LÜTHJE (Lit. bei PFLÜGER) an diabetischen Tieren und Menschen konnten ihn schließlich überzeugen, daß er unrecht hatte. Überhaupt hat der D. m. außerordentlich viel zur Kenntnis der Wechselwirkungen zwischen Zucker und Eiweißstoffwechsel beigetragen.

Die N-Bilanz ist beim D. m., gleich welcher Genese, in der Regel negativ. Der Rest-N des Blutes kann dadurch in sehr schweren Fällen erhöht werden. Die Eiweißsynthese aus Aminosäuren leidet, da sie Energielieferung verlangt, die aber aus Mangel an den dazu notwendigen Kh nicht zur Verfügung steht. Alle diese Fehlleistungen werden durch Insulin ganz oder weitgehend beseitigt. Aus Aminosäuren wird wieder Organeiweiß, wie vor allem Isotopenversuche mit radioaktiv markierten Aminosäuren zeigen. Dementsprechend sinkt auch der Aminosäuregehalt des Blutplasmas unter Umständen bis unter die Norm.

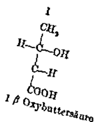
Die großen Gegenspieler des Insulins auf diesem Gebiet sind die Produkte der Nebennierenrinde. Diese 11-Oxysteroide, auch Glykosteroide genannt, insbesondere das Cortison, befördern den Eiweißabbau, vermehren dadurch die N-Ausscheidung im Harn und begünstigen die Synthese von Kh aus den α-Ketosäuren, die nach Desaminierung der entsprechenden Aminosäuren entstehen. Ein großer Teil der Gluconeogenese beruht auf ihnen.

η) Die Acidose

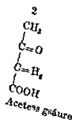
Im vorigen Abschnitt wurde die Entstehung und physiologische Chemie der Ketokörper kurz geschildert. Dieser Abschnitt gilt der Pathophysiologie dieser wichtigen Substanzen.

Es handelt sich, wie schon oben erwähnt, um 3 Körper: die l-β-Oxybuttersäure, die Acetessigsäure und das Aceton.

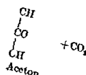
Ihre Formeln und Umwandlungen sind folgende:











Sie sind schon lange bekannt, neu ist daß nicht nur der Prozeß von 1 zu 2 reversibel ist, sondern auch der von 2 zu 3, so daß Aceton nicht nur ein Abfallprodukt des Fettstoffwechsels ist, sondern auch rückwärts zu Synthesen benutzt werden kann.

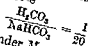
Während Aceton chemisch neutral ist, sind β-Oxybuttersäure und Acetessigsäure Säuren. Im normalen Organismus treten sie nur flüchtig auf und sind nur durch besondere Methoden faßbar, dagegen häufen sie sich im Organismus des Zuckerkranken zu oft sehr erheblichen Beträgen von Hunderten von Gramm an, so daß sie durch besondere Proben (Eisenchloridreaktion von C. GERARDT, Nitroprussidnatriumprobe von LEGAL und ihre Modifikation von POTHERA sowie die LIEBENsche Chloroformprobe) leicht nachgewiesen werden können. Ihre Anhäufung ist die Acidose, ein Name, den B. NAUNYN prägte. Sie tritt in leichter Form im Hunger in mehr oder weniger starker Form bis zum tödlichen Koma beim D. m. auf.

In kleinen Mengen von 1—2,5 mg % finden sich Ketokörper schon normalerweise im Blut, nach Fettbelastung steigen sie vorübergehend auf 5—6 mg % an (CRASSOUSIS u. a.), beim Zuckerkranken aber auf 200 mg % und mehr.

Ein Maß für die Acidose ist die Acidität des Harnes bzw. seines titrimetrisch bestimmbaren Ammoniakgehaltes. Zur Verhütung von Säureschäden werden in erster Linie vom Organismus die Alkalireserven herangezogen, daneben aber auch ...s bei der Desamminierung der Aminosäuren freiwerdende Ammoniak, ferner ...zbildungen mit Alkali, das aus seinen kohlensauren Verbindungen nach Freiden von Kohlensäure entsteht. Auf diese Weise sucht der Organismus die für ...n normalen Ablauf seiner Stoffwechselvorgänge entscheidenden H-Ionenkonzentration von p_H 7,38—7,40 festzuhalten. Gelingt dies, so ist die Acidose kompensiert; gelingt dies aber nicht, was glücklicherweise nur sehr selten und nur im schwersten Koma vorkommt und dann so gut wie immer tödlich wirkt (CULLEN u. JONAS, ENDRESS u. a.), so spricht man von dekompensierter Acidose.

Zur Kompensation trägt auch ein ausgezeichnetes Puffersystem in Gestalt der Serumeiweißkörper (7—9%) und das Hämoglobin (16%) bei.

Unter *Alkalireserve* wird die Menge Alkali verstanden, welche die im Organismus auftretenden Säuren, vor allem die Kohlensäure, abzusättigen vermag. Diese wichtigste anorganische Säure, die Kohlensäure, steht zu ihren Na-Salzen im Blute in dem konstanten Verhältnisse



$$\frac{H_2CO_3}{NaHCO_3} = \frac{1}{20}$$

Ist das Natriumsalz in genügender Menge vorhanden, so ist die normale Konstanz der H-Ionenkonzentration gewährleistet.

Normalerweise finden sich bei einer mittleren CO_2-Menge von etwa 40 mm Hg 3 Vol.-% freie CO_2 und 50—65% als Bicarbonat gebundene CO_2 im Blutplasma.

Mit der Zunahme saurer Valenzen, vor allem einer Anhäufung von β-Oxybuttersäure und Acetessigsäure, sinkt durch Austreibung die Menge der gebundenen Kohlensäure ab, so daß im Koma Werte von um 10—15 Vol.-% erreicht werden können.

Die Alkalireserve kann nach VAN SLYKE durch Titration des Bicarbonats im Blute bestimmt werden. Einfacher ist die Bestimmung der alveolaren CO_2-Spannung in der Alveolarluft, die gleichen Wert wie das arterielle Lungenblut hat und dadurch in direkter Beziehung zur Alkalireserve steht. HALDANE u. PRISTLEY sowie HALDANE u. POULSON haben dafür relativ einfache exakte Methoden angegeben, die mein früherer Mitarbeiter PETERS noch weiter für klinische Zwecke vereinfacht hat.

Normalerweise beträgt die alveolare CO_2-Spannung 35—40 mm Hg, im Koma können die Werte bis 10 mm Hg absinken (Hypokapnie). Aus CO_2-Spannung und

prozentualem CO Volumen des Blutes kann nach HENDERSEN u HASSELBALCH auch die H Ionenkonzentration des Blutes berechnet werden

VAN SLYKE hat uber die Beziehung zwischen Alkalireserve alveolaren Kohlensaurespannung und Harnaciditat folgende gut ubersichtliche Tabelle 78 angegeben

Tabelle 78 *Die Beziehungen zwischen Alkalireserve alveolarer Kohlensaurespannung und Harnaciditat (nach* VAN SLYKE*)*

A t d L t rs ht	Akt lle B ar b t e Plasm b r bon t CO b h et f 0 760 mm Vol	K p d rend R lt t ls ind kte A f h d A ld — Kohlen äur p nn g d l eol L ft a) mm Sp ung b) u ef hr r G halt	Li r Alk l g d Uri s twe d ge M g on N tri mb bonat) p kg b) ung f h g für l 60 kg hw P rso
Normale Erwachsene im Ruhezustand	80—53	a) [illegible]3—3[illegible] mm b) 6 8—4 7 %	a) 0—0 5 b) 0—30
Milde Acidose ohne ausgesprochene Erscheinungen	[illegible]3—40	a) 35— 7 mm b) 4 7—3 6 %	a) 0 [illegible]—0 8 b) 30—50
Mäßig starke Acidose mit deutlichen Symptomen	40—30	a) [illegible]7— 0 mm b) 3 6—[illegible] %	a) 0 8—1 1 b) 50—65
Schwere Acidose Symptome der Saureintoxikation	unter 30	a) unter [illegible]0 mm b) [illegible] %	a) uber 1 1 b) uber 6[illegible]

B NAUNYN (Z) hatte den Standpunkt vertreten daß die klinischen Erscheinungen der Acidose ahnlich wie bei einer Mineralsaurevergiftung lediglich durch den Saurecharakter der im Koma auftretenden Sauren vor allem β Oxybuttersaure und Acetessigsaure bedingt sind Sicher spielt dies die Hauptrolle aber es ist heute sehr wahrscheinlich daß diese Sauren außerdem noch eine spezifische zum Teil narkotische Wirkung auf den Organismus ausuben C v NOORDEN (Z) hatte das zuerst behauptet HAPPUDER u ERBSEN wiesen dann nach daß bei aquimolaren Mengen β Oxybuttersaure giftiger wirkt als Acetessigsaure

HERTER und WILBUR EHRMANN LOEWY u a (Lit bei C v NOORDEN) fanden daß Isobuttersaure sowie anorganische Sauren bei gleicher Aciditatsstarke anscheinend weniger giftig wirken als gleichsaure β Oxybuttersaure doch sind die Unterschiede nicht sehr groß [weitere eingehende Literatur und eigene Versuche bei P FISHER (1951)] Hinsichtlich der narkotischen Wirkung ist auch zu bedenken daß die Anhaufung von Kohlensaure die leicht in die Zellen eindringt dort giftiger wirkt als ihrer Dissoziation entspricht

Auch klinische Beobachtungen sprechen fur Sonderwirkungen der genannten Ketosauren oder noch unbekannter Faktoren So konnen in seltenen Fallen die UMBER (Z) und FALTA (Z) beschrieben haben schon bei relativ geringer Ketonamie komatose Zustande sich einstellen Auch fanden DODDS und ROBERTSON im Prakoma manchmal hohere Ketonamien als im Koma Auch bei Nichtdiabetikern konnen sehr starke Ketosen ohne Prakoma und Koma vorkommen (SCHWENKENBECHER KUGELMANN) Das gleiche gilt auch fur Mineralsaurevergiftungen

Sicher bestehen keine gesetzmaßigen Beziehungen zwischen Ketose bzw Acidose einerseits und Koma andererseits

Die wechselnden Reaktionen durften wohl zu einem großen Teil auf die individuell außerordentlich verschiedene Empfindlichkeit der nervosen Zentralorgane der einzelnen Kranken zuruckzufuhren sein aber es fragt sich ob damit alles erklart ist

9) Die hormonale Regulation des Kohlenhydratstoffwechsels

Da die von der Leber gelieferte Glucose das wichtigste und sofort angreifbare Nahrmaterial fur alle Korperzellen darstellt der fuel of life wie MACLOOD 1928 (Z) ihn nannte so ist es verstandlich daß der tierische und menschliche Organismus

nach dem Prinzip der doppelten und mehrfachen Sicherung über eine Fülle von Möglichkeiten verfügt um diese zentralen Stoffwechselvorgänge stets in den für den normalen Lebensablauf optimalen Bahnen zu halten

Es sind dies einmal die Inkrete und ferner das Zentralnervensystem Das Zusammenspiel aller dieser Faktoren kann man sich nicht fein und innig genug vorstellen Das bedingt eine ungeheure Kompliziertheit der Vorgänge Gleichwohl ist es den Forschungen vor allem der letzten Jahrzehnte gelungen in diese einen tiefen wenn auch noch keineswegs völlig klarstellenden und erschöpfenden Einblick zu gewinnen

Auf dem Gebiete der Hormone sind die hier maßgebenden Kräfte der Traubenzucker selbst das Insulin das Glucagon das Adrenalin die Hypophysenvorderlappenstoffe die Nebennierenrindenglykosteroide das Desoxycorticosteron sowie die Hormone von Schilddrüse und Keimdrüsen [Zusammenfassendes bei E Ziegler (1954)]

αα) Die Glucose

Der Blutzucker ist zwar kein Hormon im üblichen Sinne wirkt aber durchaus als solches und spielt in der Regulation des Kohlenhydratstoffwechsels insbesondere der Insulinproduktion eine außerordentlich wichtige Rolle Die Höhe des Blutzuckerniveaus ist der adäquate Reiz für die Insulinproduktion des Inselapparates Wie Grafe u Meythaler 1927 zuerst zeigen konnten und wie dann London Kotschneff Fridmann Marble Galet Guillaume Zunz La Barre u a bestätigten und erweiterten führt Blutzuckeranstieg in der Art pancreo duodenalis zu einer vermehrten Ausschüttung von Insulin mit folgender Hypoglykämie die dauernd erzeugt bei Hunden nach 18 Tagen tötlichen Schock bewirkt Infolge der dauernden Überbeanspruchung des Inselsystems kommt es zu einer Hypertrophie der β Zellen mit Degeneration und Nekrose und bei genügend langer Fortsetzung von Glucosedauerinfusionen zu einem permanenten D m (Dohan Lukens u a) Im gleichen Sinne wirkt auch subtotale Pankreatektomie Werden 80—90% des Pankreas reseziert und dann noch zusätzlich große Kohlenhydratmengen verfuttert so kommt es zu dem schon 1891 von Sandmeyer beschriebenen und nach ihm benannten Sandmeyer Diabetes Auch hier finden sich Degranulation Vacuolisierung und hydrophische Degeneration der β Zellen Der gleiche Effekt tritt ein wenn eine Dauerhyperglykämie durch gehäufte Injektion von Hypophysenvorderlappenpräparaten erzeugt wird der metahypophysäre Diabetes von Young (1937)

Auch bei der Leber übt der Blutzucker wie Soskin u Mitarb sowie Himsworth zeigten eine selbstregulative sogenannte homoostatische Wirkung aus in dem Sinne daß bei Beeinträchtigung der Glucoseverwertung in den Geweben der Blutzuckerspiegel ansteigt bis die Zuckerverwertung im Gewebe zunimmt und umgekehrt wieder abfällt wenn die Glucoseverwertung im Organismus wieder normal wird

ββ) Das Insulin

Das von Banting u Best 1922 auf Grund der Entdeckung des Pankreasdiabetes 1887 durch J von Mering u O Minkowski gewonnene Insulin das Haupthormon des Kohlenhydratstoffwechsels hat 4 sich gegenseitig ergänzende Wirkungskomponenten die Anregung der extrahepatischen Verwertung und Verbrennung von Kohlenhydrat die Steigerung der Glykogenbildung die Steigerung der Fettsäurebildung aus Kohlenhydrat und die Steigerung der Eiweißsynthese aus Zwischenprodukten des Kohlenhydratstoffwechsels (vgl hinsichtlich älterer Arbeiten das Kapitel über den Mechanismus der Insulinwirkung)

Was zunächst die Steigerung der Zuckerverbrennung durch Insulin angeht, so hatte diese schon J. LESSER 1924 bald nach der Entdeckung des Inkretes festgestellt. Wie der Glucosestoffwechsel beim normalen pankreasdiabetischen und beim insulinierten Hunde sich gestaltet, geht auf Grund der Isotopenversuche mit Glucose 1 C14 von CHAIKOFF u. Mitarb. im einzelnen deutlich hervor. Die folgende Tab. 79 bringt die Resultate.

Tabelle 79. *Glucosestoffwechsel beim Hunde unter Verwendung von Glucose 1 C14 (nach FELLER, CHAIKOFF, STRISOWER, SEARLE).*

Hund 6— kg	Glucose-Pool[1] g	Oxydationsgeschwindigkeit Glucose-CO g pro Std	Umsatzrate des Glucose-Pool Std	Umsatzgeschwindigkeit des Glucose-Pools: g pro Std	davon CO oxydiert %	Aus Glucose stammender Anteil des gesamten CO
normal	3—4	1 7—2 3	1 2—1	2—3	80—95	50—70
pankreasdiabetisch	12—21	0 5—0 8	4—5	3—4	20	10—20
pankreasdiabetisch + Insulin	5—6	1 5—2 0	1 5—2 0	3—4	50	45

[1] Pool bedeutet den Vorrat an Körperglucose, der sich im Gleichgewicht mit dem Blutzucker befindet.

Gewebsversuche mit Rattenzwerchfell im WARBURG-Apparat hatten das gleiche Resultat und zeigten sowohl eine Verbesserung der Zuckeraufnahme ins Gewebe durch Insulin als auch eine Verstärkung des Abbaus der Glucose. Das gilt auch für das hypophysenlose Tier.

Beim D. m. ist sowohl Glucoseverwertung wie Glucoseoxydation zu CO_2 herabgesetzt. Insulin, aber auch vorherige Entfernung von Hypophyse oder Nebennierenrinde beseitigen diese Störungen. An welcher Stelle das Insulin in den oxydativen Zuckerabbau eingreift, ist noch nicht genügend geklärt. Mancherlei spricht dafür, daß es alle die Phasen sind, an denen das energiespendende Adenosintriphosphat beteiligt ist, vor allem die erste durch Hexokinase bewirkte Abbaustufe von Glucose zu Glucose-6-phosphat.

Dafür spricht die Tatsache, daß der Zuckerkranke Muskelglykogen zu dessen Abbau Hexokinase nicht erforderlich ist, zu Brenztraubensäure oxydieren kann, aber nicht freie Glucose.

Der zweite Angriffspunkt des Insulins in die Zuckerabbauvorgänge ist anscheinend die oxydative Decarboxylierung der Brenztraubensäure und die Verwertung der aktiven Essigsäure im Citronensäurecyclus für Fett- und Aminosäurenumsatz. Merkwürdigerweise vermag Fructose hinsichtlich der Beseitigung der Hemmung auf der Stufe der aktiven Essigsäure Insulin zu ersetzen, so daß der Abbau zur C-Stufe erfolgen kann.

Was die zweite Wirkungsweise des Insulins, die *Förderung der Glykogensynthese* angeht, so ist diese im allgemeinen nur beim diabetischen Organismus nachweisbar und hier schon lange bekannt. Im normalen Organismus kommt es zu einer Glykogenolyse, doch spielt hier die Dosierung eine große Rolle, aber selbst bei schr kleinen, sonst unwirksamen Dosen ist eine Glykogensynthese in der Leber nur beim gut ernährten Tiere mit Sicherheit nachgewiesen, aber auch hier kehrt er sich sehr rasch in das Gegenteil um, da Hypoglykämie ausgesprochen glykogenolytisch wirkt. Anders verhalten sich Muskulatur und Fettgewebe, in denen Insulin Glykogenbildner ist, wobei das Material, wie Isotopenversuche zeigen, aus den Nahrungskohlenhydraten stammt.

Die Beförderung der Lipogenese aus Kohlenhydraten durch Insulin, die dritte Wirkungsweise, vollzieht sich in Gestalt der Umschaltung des Kohlenhydratabbaus

auf der Stufe der „aktiven Essigsäure" in Richtung vermehrter Fettsäuresynthese. Nach STETTENS Isotopenversuchen (Lit. bei J. KÜHNAU (Z)) werden von den Nahrungskohlenhydraten nur 3% in Glykogen, dagegen 30% in Fettsäuren umgewandelt. Im diabetischen Organismus geschieht das nicht oder nur in geringem Maße, wobei kein Unterschied zwischen Leber und anderen Organen besteht. Für in vitro Versuche gilt das gleiche. Auch hier führt Insulin überall zu einer Normalisierung.

Auch finden sich morphologische Veränderungen an den β-Zellen bei Hunger und reiner Fetternährung in Gestalt von Degranulationen und Degenerationen. Auch der Insulingehalt der Bauchspeicheldrüse ist bei diesen Ernährungszuständen mehr oder weniger stark herabgesetzt (BEST u. Mitarb.).

Auch verschiedene toxische Schädigungen des Inselapparates können zu dessen Überbeanspruchung, Versagen mit anschließender Degeneration der β-Zellen und permanentem D. m. führen. In erster Linie ist hier zu erwähnen der von DUNN, SHEEHAN u. MCLETCHIE 1943 entdeckte Alloxandiabetes. Parenterale Zuführung des der Harnsäure nahe verwandten Alloxans führten nach vorübergehender wohl durch Nebennierenrindenreizung bedingten Hyperglykämie zu einer starken Hypoglykämie infolge Überbelastung der β-Zellen, die hydropisch degenerieren, nekrotisieren und atrophieren, so daß ein permanenter D. m. mit Hyperglykämie entsteht, der ähnlich wie beim spontanen D. m. des Menschen auch polyglandulär Schädigungen aufweist. Die frühere Annahme, daß Alloxan in der Regulation der Insulinproduktion physiologisch eine Rolle spielt, hat sich als falsch erwiesen.

Ähnlich wie Alloxan wirken diabetogen andere cyclisch gebaute Decarbonylverbindungen, wie Dialursäure, Barbitursäure, Harnsäure (bei schwefelarmer Ernährung), Dihydroascorbinsäure, Ninhydrin, Isatin und Xanthurensäure u. a.

Schließlich sei noch die Bedeutung des *Zinks* für die Insulinproduktion kurz erwähnt. Der Inselapparat ist das zinkreichste Organ des Körpers, wobei die Granula der β-Zellen die Hauptspeicherzellen sind.

Zinkkomplexbildner wie Diphenylthiocarbazon (Dithizon) sowie 8-Oxychinolin (Oxin) führen bei Hund und Kaninchen durch Zerstörung der β-Zellen mit Zinkschwund zu einem permanenten D. m.

Der Zinkgehalt der Inseln schwankt mit deren Funktion; nüchtern ist er normal hoch, sinkt nach reichlicher Kohlenhydratzufuhr und ist beim Alloxantier gleich 0.

WEITZEL fand auch blutzuckersteigernde Zinkverbindungen, die ihn veranlaßten, dem ähnlich wirkenden Glucagon gegenüber sich skeptisch zu verhalten. Er führte das Fehlen eines hyperglykämischen Faktors beim Insulin Novo nicht auf das Vorhandensein eines besonderen Stoffes wie Glucagon zurück, sondern auf abnorm niedrigen Zinkgehalt von 0,8%, eine Annahme, die wohl kaum mehr zutrifft.

γγ) *Das Glucagon*

(H.-G.-Faktor [hyperglycemic glucogenolytic factor])

Bei der feineren Analyse der Blutzuckerwirkung der Insulinpräparate fanden zuerst 1923 KIMBALL u. MURLIN, daß in den ersten 10—15 min der hypoglykämischen Wirkung eine hyperglykämische Phase vorausgeht, welche die beiden Autoren auf das Vorhandensein eines besonderen Stoffes, den sie Glucagon nannten, zurückführten. Er fehlte bei dem dänischen Präparat Novo.

BÜRGER u. MURLIN haben dann 1928 und 1929 mit ihren Mitarbeitern diese initiale Hyperglykämie der Insulinpräparate näher analysiert (Lit. bei M. BÜRGER, H. STEIGERWALD, KALANT, APPEL u. Mitarb. u. W. A. MÜLLER, FOA). Reines nach ABELS Methode mehrfach umkristallisiertes Insulin zeigt diese Wirkung nicht. Nach fast völliger Beseitigung des Insulins, dessen letzte Spuren durch sehr verdünnte Sodalösung unwirksam gemacht werden konnten, wurde eine Substanz

gewonnen von der 20 γ/kg Korpergewicht beim Kaninchen eine Blutzuckerstei gerung von 50% erzielt auch von BURGER Glucagon genannt Sie ist wie Insulin ein Eiweißkorper wie G MOHNIKE glaubt ein Nucleoproteid und unterscheidet sich von letzterem durch ein vermindertes Reduktionsvermogen H STAUB u Mitarb haben ihn neuerdings (1953) auch kristallinisch herstellen konnen Diese Substanz kann nicht nur aus dem Pankreas sondern auch aus Magen und Darm schleimhaut gewonnen werden Besonders stark ist die Wirkung bei labilen insulinempfindlichen Diabetikern [ALIVATOS u Mitarb (1955)]

Die immer wieder bestatigte Tatsache daß nach totaler Pankreasentfernung sowohl beim Tier als auch beim Menschen die Kohlenhydrattoleranz steigt und daß in der Pegel taglich schon 40 E Insulin gegenuber vielfach hoheren Dosen bei schweren Diabetikern zur Kompensierung des Kohlenhydratstoffwechsels aus reichend sind wird auf den Ausfall nicht nur des Insulins sondern vor allem des Glucagons zuruckgefuhrt

Bildungsstatten dieses Inkretes sind die α Zellen des Inselorgans ferner be stimmte in gleicher Weise wie die α Zellen des Pankreas nach der Methode von GROS SCHULTZE versilberbare Zellen in Magen und Darmschleimhaut (insulares Gangorgan)

Normalerweise soll das Verhaltnis der σ zu den α Zellen 1 4 betragen beim D m 2 1 bzw 5 1 beim Alloxandiabetes sogar noch hoher Es sind das die Zahlen wie sie FERNER HESS und TERBRÜGGEN angegeben haben Die Zahlen der amerikanischen Pathologen vor allem GOMORI (zit bei WARREN) schwankt en in den weiten Grenzen von 3 2 bis 9 1 und neuerdings fanden CREUTZFELDT u Mitarb (unter BÜCHNER) eine so starke Streuung der Zellen bei Diabetikern daß sie dieser Relation keine diagnostische Bedeutung zuerkannten Die Unterschiede in den Befunden der einzelnen Autoren werden auf die anscheinend außerst schwierige und daher verschiedene Beurteilung der Silberzellenbilder zuruck gefuhrt

Somit scheint die ganze Frage histologisch noch nicht genugend geklart doch kann wohl als sicher angenommen werden daß die α Zellen die Produzenten des Glucagons sind

Sicher scheint auch nach den Untersuchungen von SAKA der Glucagongehalt von Blut und Urin beim menschlichen und Alloxandiabetes vermehrt zu sein

Durch große Mengen von Kobaltsalzen Synthalin B und verschiedene Thio verbindungen lassen sich die α Zellen selektiv d h ohne Schadigungen der β Zellen zerstoren so daß es zu schweren unter Umstanden tothchen Hypoglykamien kommt die auf Glucose nicht ansprechen

Kleine parenterale Kobaltdosen fuhren zu einer starken Vermehrung der α Zellen mit konsekutiver Hyperglykamie

Außer beim Alloxan D m kommt Überfunktion der α Zellen bei einzelnen Inseladenomen bei Kombinationen von D m mit Fettsucht und Nieren schadigungen der KIMMELSTIEL WILSONschen Art vor Untersuchungen von BORNSTEIN LEID YOUNG FOA u Mitarb sprechen dafur daß das Wachstums hormon des Hypophysenvorderlappens einen direkten stimulierenden Einfluß auf die Glucagonproduktion der α Zellen ausubt

Angriffspunkt des Glucagons ist das Leberglykogen das mit Hilfe der Phos phorylase aufgespalten wird Dieser Effekt bleibt aus bei Leberglykogenmangel Leberexstirpation und bei der Glykogenspeicherkrankheit

Außer in der Leber besteht auch ein Angriffspunkt in der Muskulatur in der Glucoseaufnahme gehemmt und die Glykogenabgabe verstarkt wird

Synergist des Glucagons ist das Adrenalin das sehr rasch im Sinne einer Notfall reaktion von CANNON wirkt

Glucagon mit seiner blutzuckersteigernden, Insulin mit seiner blutzuckersenkenden Eigenschaft garantieren in ihrem Zusammenspiel die Konstanz des Blutzuckers, so daß hiermit ein neuer weiterer, im einzelnen allerdings noch nicht genügend erforschter Regulationsmechanismus gegeben ist.

δδ) Adrenalin

Adrenalin, der Hauptwirkstoff des Nebennierenmarks, ist das am längsten bekannte Inkret für den Kohlenhydratstoffwechsel. Schon 1911 entdeckte BLUM beim Kaninchen die glucosurische Wirkung des Nebennierenextraktes (Historisches bei P. TRENDELENBURG, ferner M. SOMOGYI 1951). Bald hinterher folgte der Nachweis eines hyperglykämischen Effektes. Ähnliche, wenn auch weit schwächere Wirkungen besitzt auch das um eine Methylgruppe ärmere Noradrenalin, seine Vorstufe. Anreger der Produktion ist in erster Linie die Hypoglykämie. Die Wirkung des Adrenalins ist sehr flüchtig, da es durch die Aminooxydase von Blut und Geweben sehr rasch zerstört wird. Angriffspunkt ist in erster Linie die Leber, in der es mit Hilfe der Phosphorylase glykogenolytisch wirkt, daneben aber auch der Muskel, in dem es zur Bildung von Milchsäure kommt, die dann in der Leber zu Glucose aufgebaut wird. Auch die extrahepatische Zuckerverwertung im Gewebe *wird durch Adrenalin begünstigt, allerdings anscheinend nur in Gegenwart von* Insulin, denn beim pankreaslosen Tier fehlt dieser Effekt.

Neben dieser lange bekannten unmittelbaren Wirkung dieses Inkretes bestehen aber noch indirekte Einflüsse und zwar auf dem Umwege über den Hypophysenvorderlappen und seine Inkrete. Adrenalin führt nämlich zu einer vermehrten Produktion von ACTH und damit von Cortison und anderen Glykosteroiden der Nebennierenrinde. Dieser Effekt, der nicht flüchtig ist, sondern etwas länger andauern kann, unterbleibt nach Hypophysektomie. Er ist nur schwach und beim Menschen nicht sicher nachweisbar.

εε) Hypophysenvorderlappenhormone

Die zweite Bedeutung der Hypophyse für den Kohlenhydratstoffwechsel ist erst seit der klassischen Entdeckung eines diabetogenen Wirkstoffes dieser Inkretdrüse durch HOUSSAY u. BIASOTTI 1931 bekannt. Sie unterdrückten durch Hypophysenexstirpation bei pankreasdiabetischem Hund Hyperglykämie, Glucosurie und Ketonurie. Gleichzeitig wurde die Kohlenhydratverwertung gebessert. Die entgegengesetzte Wirkung hatte die Injektion von Hypophysenvorderlappenextrakten, die bei normalen Hunden und auch beim Menschen einen temporären *sogenannten idiohypophysären D. m.* hervorrufen.

Werden diese Injektionen wochenlang fortgesetzt, so resultiert ein permanenter sogenannter metahypophysärer D. m., wie ihn 1937 bei Hunden und Katzen *YOUNG zuerst beschrieb und wie CAMPBELL u. Mitarb. u. a. es bestätigt haben.* Er ist bedingt durch die Degeneration der β-Zellen infolge Dauerhyperglykämie.

An der noch keineswegs geklärten diabetogenen Wirkung des Hypophysenvorderlappens sind sicher 2 Hormone dieser Inkretdrüse beteiligt: das Wachstums*hormon (somatotropes Hormon [STH])* und das adrenocorticotrope Hormon (ACTH). Das STH ist ein anscheinend einheitliches Protein, das LI u. Mitarb. gleichfalls rein gewinnen konnten. Es regt nicht nur das Wachstum und den Eiweißansatz an, sondern führt bei Hunden und Katzen je nach Dauer der Zufuhr zu *einem temporären idiopathischen* oder einem permanenten metahypophysären D. m. Diese Wirkung tritt aber nur beim erwachsenen Organismus ein. Bei jungen, graviden oder lactierenden Tieren kommt nur die Wachstumskomponente zur *Geltung. Auch die übernormale* Embryonenentwicklung mit den Riesenkindern

wie sie bei Diabetikerinnen häufig eintritt (Lit bei JOSLIN u Mitarb) ist darauf zurückzuführen

Bemerkenswert ist daß bei der Ratte die lebenslänglich wächst nur die Wachstumskomponente nicht aber oder nur ganz ausnahmsweise die diabetogene zur Geltung kommt

Die geschilderte STH Wirkung ist unabhängig von dem Vorhandensein der anderen Inkretdrüsen Gleichzeitige Injektion von STH und Cortison führt bei alloxandiabetischen hypophysenlosen Ratten zur Bildung eines Hemmstoffes für die Glucoseaufnahme durch die Muskulatur Nach BORNSTEIN der ihn vor einigen Jahren entdeckte ist dieser insulin reversible inhibitor wie sein Entdecker ihn nannte ein Lipoproteid der β_1 Globulinfraktion des Blutserums Er ist im menschlichen Plasma während des Insulinschocks nachweisbar und wahrscheinlich eine der Ursachen der Insulinresistenz

Voraussetzung für die diabetogene Wirkung von STH ist anscheinend genügendes Vorhandensein von Kohlenhydraten die wahrscheinlich durch vermehrte Glucagonbildung geliefert werden Damit steht auch im Zusammenhang daß nach Hypophysenexstirpation die α Zellen des Inselsystems verschwinden

Interessant ist das Alternieren von STH und dem gleichfalls diabetogen wirkenden ACTH

Bei der Ratte wirkt nur letzteres diabetogen bei Hund und Katze nur STH beim Menschen anscheinend beides wenn auch ACTH erheblich stärker Die diabetogene STH Wirkung läßt sich durch ACTH hemmen und zwar wahrscheinlich durch gleichzeitige Hemmung der Glucagonproduktion Es besteht also ein Antagonismus zwischen STH und ACTH obwohl beide diabetogen wirken Entscheidend für das Ausmaß ihrer Wirkung scheint die verschiedene Ansprechbarkeit des Inselapparates zu sein

Das zweite auf den Kohlenhydratstoffwechsel einwirkende Inkret des Hypophysenvorderlappens ist das ACTH (adrenocorticotropes Hormon) ein Eiweißkörper der von LI SIMPSON u EVANS rein dargestellt wurde Er wirkt sich wie sein Name sagt über die Nebennierenrinde aus indem er dort die Bildung von 11 Oxysteroiden die diabetogen wirken fördert Fehlen die Nebennieren so ist ACTH wirkungslos Mehrtägige Injektion großer ACTH bewirken durch massenhafte Ausschwemmung von Steroidhormonen bei Ratten und vermutlich auch beim Menschen einen schweren D m Bei der dabei auftretenden Glykosurie ist bemerkenswert daß sie sich schon bei normalem oder nur gering erhöhtem Blutzucker einstellt ein Zeichen dafür daß in seiner Genese wie beim echten renalen D m auch eine renale Komponente eine Rolle spielt in dem Sinne daß die tubuläre Rückresorption der Glucose mit der glomerulären Filtration nicht Schritt hält

ζζ) Die Glykosteroide der Nebennierenrinde

(Cortison Corticosteron Dehydrocorticosteron Oxycorticosteron Decortin Prednison Prednisolon)

Den Klinikern sind Einwirkungen der Nebennierenrinde auf den Kohlenhydratstoffwechsel schon lange bekannt Die Insuffizienz der Nebennieren der M ADDISON führt auf der Höhe stets zu einer Hypoglykämie während umgekehrt Nebennierentumoren oft anfallsweise mit einer Glykosurie einhergehen die manchmal zu einem echten D m sich auswächst es wird sogar behauptet bis zu 45% was wohl etwas zu hoch gegriffen ist

Aber es hat lange gedauert bis es möglich war die im Kohlenhydratstoffwechsel wirksamen Inkrete der Nebennieren zu erfassen Dies gelang erst in den Jahren 1934—38 drei Arbeitskreisen um E C KENDALL in Rochester (Minnesota)

T. Peichstein in Zurich und P. Wintersteiner in New York [Lit. bei J. Kuhnau (Z) u. A. Yores (Z)]. Sie fanden uber 30 Wirkstoffe von Steroidcharakter in Nebennierenrindenextrakten. Als im Kohlenhydratstoffwechsel wirksam erwiesen sich folgende 11-Oxysteroide: das Corticosteron, das 17-Oxycorticosteron, das 11-Dehydrocorticosteron und das Cortison. Letzteres, anfangs *Compound E* genannt, erwies sich an der Ratte und am Menschen als am starksten diabetogen, wenn es in hohen Dosen gegeben wird, wahrend kleinere lediglich zu einer Herabsetzung der *Kohlenhydrattoleranz fuhren*.

Ein leichter D. m. wird durch Cortison verstarkt, das gleiche gilt fur Prozesse, die im Sinne eines „stress" die Nebennierenrinde reizen, wie Infektionen, Verletzungen, Tumoren, Schocks.

Vielleicht spielt bei sehr schwerem fortschreitendem D. m. eine solche Nebenfunktion, die auch anatomisch vereinzelt in Gestalt einer Hypertrophie der Nebennierenrinde gefunden wurde, *außer dem Insulinmangel noch eine zusatzliche Rolle* (Zusammenfassendes bei F. Verzár).

Auch beim M. Cushing, der mindestens ebenso eine Erkrankung der Nebennierenrinde *wie eine solche des Hypophysenvorderlappens ist*, findet sich in 25% eine Glykosurie und in etwa 15—20% ein echter D. m. Sie sind durch eine vermehrte Überproduktion von Nebennierenrindenstoffen, die z. T. auch im Harne nachgewiesen werden konnen, bedingt. Man hat daher von einem „Stereoiddiabetes" gesprochen, fur den Insulinresistenz und Verschwinden im Hunger charakteristisch sind.

Ursache der diabetogenen Wirkung der 11-Oxysteroide ist eine Zuckerneubildung (Gluconeogenese), die sich in starken N-Verlusten im Harn und negativer N-Bilanz außert. Sie kann bis zum 7fachen der Norm betragen, wobei der Aminosaureschwund in der Leber in dem Maße zunimmt, wie der Glykogengehalt ansteigt (Lambert u. Mitarb. 1954). Parallel mit der Abnahme der Aminosauren in der Leber nimmt deren Gehalt an Glykogen zu, wobei Vitamin C gegenwartig sein muß, wie die Befunde bei Skorbut zeigen. *Moglicherweise besitzt das Cortison* auch daneben die Fahigkeit, die Glykogenolyse zu hemmen.

Mancherlei spricht dafur, daß in der Genese des Pankreasdiabetes und ebenso auch beim *Phlorrhizindiabetes die 11-Oxysteroide eine Rolle spielen*.

Auch der Fettstoffwechsel wird durch die genannten Steroide beeinflußt. Dafur spricht die Tatsache, daß die normale Fettbildung aus Kohlenhydrat und aus Eiweiß durch Cortison gehemmt wird. *Gesteigerte Cortisonwirkung zeigen* Dehydrocorticosteron, Oxycorticosteron, Prednison, Prednisolon und Decortin.

ηη) Desoxycorticosteron.

Dem besprochenen Corticosteron steht chemisch sehr nahe *das 11-Desoxycorticosteron*, das eine OH-Gruppe weniger enthalt als das Corticosteron, dessen Vorstufe es moglicherweise ist. Dagegen spricht aber, daß es in der Nebennierenrinde nie gefaßt worden ist, so daß es sehr fraglich ist, *ob es dort praformiert vorkommt*.

Dieser synthetisch sehr leicht herzustellende Stoff (Percorten) hat merkwurdigerweise trotz seiner nahen chemischen *Verwandtschaft eine den 11-Oxysteroiden* entgegengesetze insulinsynergistische Wirkung, wie meine fruheren Mitarbeiter Kohler u. Fleckenstein zuerst zeigten. Percorten senkt die Blutzuckerkurve nach Glucose- und *Adrenalinbelastung, verstarkt* die Insulinempfindlichkeit, verbessert die arteriovenose Zuckerdifferenz und vermag selbst im Koma einen Teil des Insulins zu ersetzen.

Mancherlei spricht dafur, daß diese Wirkungen auf eine Drosselung der 11-Oxysteroidbildung in der Nebennierenrinde infolge Hemmung der ACTH-Bildung zuruckzufuhren sind.

ϑϑ) Die Schilddrüsenhormone

Seit der Entdeckung und Beschreibung der nach ihm benannten Krankheit durch v. BASEDOW (1840) ist es bekannt, daß auch die Schilddrüse von Bedeutung für den Kohlenhydratstoffwechsel ist. Es ist die Inkretdrüse, von der man es am längsten weiß.

Nach JOSLIN u. LAHEY führt der primäre M. Basedow in 38,6%, der sekundäre Hyperthyreoidismus in 27,7%, der gewöhnliche Kropf in 14,8% zu einer Glykosurie; 14% sind nach I. M. WILDER (*Mayoclinic*) Diabetiker.

Träger der diabetogenen Wirkung ist in erster Linie, vielleicht sogar ausschließlich das spezifische jodhaltige Inkret der Thyreoidea, das Thyroxin. Thyroxin verstärkt den Aufbau der Glucose aus C_2- und C_3-Körpern, indem es die Koppelung von Oxydation und Phosphorylierung löst, was zur Oxydation vermehrter Mengen von Kohlenhydraten und Fetten führt. Die Folge davon ist eine starke Glykogenolyse und eine vermehrte Fetteinschmelzung. Das erfordert eine vermehrte Bildung und Abgabe von Insulin. Diese Überbeanspruchung des Inselsystems wirkt schließlich diabetogen, und wenn sie mit großen Dosen Thyroxin länger fortgesetzt wird, so kommt es zu dem von HOUSSAY u. Mitarb. entdeckten metathyreoidalen D. m., der schließlich zu einer irreversiblen Degeneration der β-Zellen, ja ihrem Schwinden führt.

ιι) Keimdrüsenhormone

Die Inkrete der Sexualdrüsen bei Mann und Frau sind für den Kohlenhydratstoffwechsel nur von einer untergeordneten Bedeutung, die sich wahrscheinlich nur indirekt über andere Hormondrüsen, vor allem den Hypophysenvorderlappen auswirkt. Klinisch ist schon lange bekannt, daß das Klimakterium einen bereits vorhandenen D. m. verschlimmern kann und daß bei der Periode bei sehr labilen Frauen vorübergehende Verschlechterungen der Kohlenhydrat-Stoffwechsellage auftreten.

Die Oestrogene hemmen den Hypophysenvorderlappen und führen dadurch zu niedrigen Blutzuckerwerten.

Injektionen von Oestradiol, Diäthylstilboestrol reizen das Inselsystem mit dem Effekte eines vermehrten Inselzellenwachstums und verstärkter Insulinbildung.

Beim Mann kann Kastration das gleiche hervorrufen und führt wahrscheinlich über die Hypophyse zu einer vermehrten Bildung von diabetogenen Nebennierenrindensteroiden (HOUSSAY u. Mitarb. 1954).

Viele Einzelfragen sind heute noch ungeklärt. Vor allem gilt das für das Vitamin E und seine Beziehungen zum Hypophysenvorderlappen, in die wahrscheinlich auch die Keimdrüsen eingeschaltet sind.

ι) Die zentralnervöse Regulation des Kohlenhydratstoffwechsels

Diese Steuerungsform, die ihren Hauptsitz im Hypothalamus hat, ist wahrscheinlich das übergeordnete System, welchem auch das Gesamtinkretorium untersteht, wenn dies im einzelnen auch noch nicht überall sichergestellt ist. Es ist phylogenetisch der jüngste Gehirnteil. Bahnbrechend wirkte für die zahllosen Forschungen auf diesem Gebiet [Zusammenfassungen und Lit. bei E. GRAFE u. O. GAGEL (1947/48) und neuerdings (1954) bei J. WEILL u. J. BERNFELD, F. GELLHORN u. W. R. HESS (1956)] die berühmte Piqûre von CLAUDE BERNARD (1855). Anfangs schien es, daß B. mit seinem Eingriffe das maßgebende Zuckerzentrum im Gehirn entdeckt hatte, aber bald zeigte sich, daß er nur die Bahnen traf, die vom Boden des vierten Ventrikels im Halsmarke zum Grenzstrang und den Splanchnici nach

abwarts fuhren Es handelt sich bei dieser Piqure um eine transitorische Hyperglykamie und Glykosurie die nach Halsmark Splanchnicus Durchschneidung und Nebennierenentfernung ausbleibt Das *zugehorige sogenannte* adrenergische Zuckerzentrum liegt hoher und zwar im Hypothalamus [KAPPLUS KREIDEL ASCHNER u v a (Lit bei ASCHNER)]

Von da aus bestehen Beziehungen und Bahnen zu allen Teilen von Groß und Kleinhirn so daß praktisch von allen Gehirnpartien Blutzuckerveranderungen ausgelost werden konnen wie nicht nur experimentelle sondern auch klinische Beobachtungen bei Gehirnaffektionen jeder Art zeigen

Neben diesem adrenergischen Zuckerzentrum existiert aber noch ein weiterer und viel wirksamerer zentraler Steuerungsmechanismus in der vorderen ventralen Hypothalamusgegend vor allem in der Nachbarschaft der Nuclei optici (Lit und eigene Untersuchungen vor allem bei FROMMELT)

Durch Nekrosensetzung streng lokalisiert in dieser Gegend gelang es 1928 meinem damaligen Mitarbeiter an der von mir geleiteten Medizinischen und Nervenklinik der Wurzburger Universitat F STRICK bei Hunden einen echten zuerst insulinrefraktaren spater aber ganz typischen D m hervorzurufen PANSON u *Mitarb fanden das gleiche beim Affen und konnten hier auch typische* Inselveranderungen nachweisen Feine histologische Untersuchungen zeigten daß tatsachlich nur der Hypothalamus betroffen war

Es gibt also einen zentralnervosen D m wenn er auch eine sehr große Seltenheit ist besonders beim Menschen (Naheres bei OBERDISSE u TONNIS) Sicher wurde er m W zuerst bei einem Sellatumor festgestellt und wurde nach dessen Exstirpation latent d h nur noch mit feineren Belastungsproben erkennbar Neuerdings haben A PATON u C P PETCH (1954) und G H BAUER mehrere ahnliche Falle besonders bei Tumoren beschrieben

Faradische Peizung des vorderen ventralen Hypothalamus fuhrt nach E PEIS (1950) zu einer langdauernden starken Hyperglykamie Glykosurie Ketonamie und Ketonurie

Nachdem schon BRUGSCH DRESEL u LEVY 1920 beim menschlichen D m im Zwischenhirn histologische Veranderungen festgestellt hatten fanden neuerdings (1949) DESCLAUX u Mitarb das gleiche auch beim Alloxandiabetes der Patte

Ausschaltung der Nucl supraoptici bedingt ein schweres polyglandulares Krankheitsbild mit hydrophischer Degeneration der Pankreasinseln Atrophie der Schilddruse der Keimdrusen und Hypertrophie der Nebennierenrinde Wird dagegen der vordere Hypothalamus elektrisch geschadigt so tritt der entgegengesetzte Effekt ein Hypoglykamie *erhohte Insulinempfindlichkeit* herabgesetzte Nebennierenrindenfunktion und enorme Freßsucht und Fettsucht die zuerst als hypothalamische Fettsucht von meinem fruheren Mitarbeiter STRIECK und seinen Mitarbeitern MULHOLLAND u GRUNTHAL schon 1927 experimentell festgestellt war

Hypoglykamie kommt transitorisch sehr selten auch bei Tumoren der vorderen Schadelgrube beim Menschen vor wie K OBERDISSE u TONNIS zeigten

Es kann also keinem Zweifel unterliegen daß das Zentralnervensystem teils direkt teils indirekt uber die Inkretdrusen in alle Phasen des Kohlenhydratstoffwechsels eingreift wenn auch der Mechanismus im einzelnen noch nicht uberall geklart ist

ν) Kohlenhydratstoffwechsel und Vitamine

Daß es neben der hormonalen und zentral nervosen Pegulation des Kohlenhydratstoffwechsels auch noch eine vitaminale gibt ist moglich aber noch ungenugend geklart

Sicher ist nur daß fast alle Vitamine auf ihn einwirken und bei Mangel zuständen ihn sogar entscheidend beeinflussen können [Lit bei STEPP KUHNAU u SCHRODER (1944 u 1952—56) BICKNELL u PRESCOTT (1947) und W H SEBRELL and P S HARRIS (1954)] Beim *Vitamin A* scheint die Einwirkung gering zu sein doch findet sich die Angabe daß dies Vitamin fur die Methylglyoxalbildung beim Zuckerabbau und bei der Fettbildung aus Kohlenhydraten von Bedeutung sei

Sehr wesentlich fur einen ungestorten Ablauf des Kohlenhydratstoffwechsels sind die Hauptvitamine der *B Gruppe*

So bestehen feste Beziehungen zwischen Aneurinbedarf und Kohlenhydratzufuhr Fehlt sein Derivat die Aneurinpyrophosphorsaure (Co Carboxylase als Co Ferment der α Carboxylase I) so konnen Brenztraubensaure und andere α Ketosauren nicht mehr abgebaut werden der Citronensaurecyclus ist gestort und im Herzen bleibt der Glucoseabbau auf der Milchsaure tufe stehen HORN behauptet daß die Insulinwirkung durch B_1 gesteigert werden kann doch ist die Aneurintherapie bei Diabetikern vorlaufig noch sehr problematisch und umstritten

Lactoflavin (B) ist als Bestandteil des gelben Atemfermentes und der Dia phosphasen wie fur viele andere Oxydationen und Reduktionen des Organismus auch fur den Zuckerabbau erforderlich Es soll bei Tieren auch die Insulinwirkung aktivieren und dadurch hypoglykamisch wirken Beim Menschen gilt das an scheinend nach unseren Erfahrungen bei normaler Kost nicht wohl aber bei aus gesprochenem B Mangel Das gleiche gilt auch fur den Diabetiker

Nicotinsaure b w ihr Amid spielen als Bestandteile der Co Dehydrasen die Di bzw Triphospho Pyridin Nucleotide sind als Dehydrierungsfermente eine maß gebende Rolle Co Dehydrase I dehydriert in Hefe und Muskulatur die Substrate des anoxybiotischen Zuckerabbaus Co Dehydrase II das Co Ferment der Atmung oxydiert die Zuckerphosphorsaureester und beschleunigt die Eiweißbildung aus Kohlenhydraten

Auch sonst sind verschiedentlich Einflusse auf Blutzucker und Insulinwirkung beschrieben worden doch widersprechen sich die Angaben so daß es sich an dieser Stelle erubrigt auf sie einzugehen

Neueste Untersuchungen von L BENNET sprechen dafur daß auch Pyridoxin und Panthothensaure bei der Insulinwirkung eine gewisse Rolle spielen Bei Mangel von B_1 treten nach CH F LING u B F CHOW Storungen in der Zucker und Lipoidverwertung auf Große Mengen von B_1 erniedrigen die Hyperglykamie von mit Kohlenhydraten uberernahrten Ratten

Vollig unklar ist vorlaufig noch die Rolle des *Vitamin C* im Kohlenhydrat stoffwechsel sowohl beim Normalen als auch beim Diabetiker Angesichts des hohen Redoxpotentials der Ascorbinsaure die vielleicht als Dehydrase wirkt sind Be ziehungen zu erwarten

Nachgewiesen sind sie durch H VON EULER u HASSELQUIST (1951) fur die Nebennierenrinde die im Kohlenhydratstoffwechsel eine erhebliche Rolle spielt BANERJEE sah bei C avitaminotischen Tieren Glykosurie Abnahme von Leber glykogen und Insulingehalt des Pankreas auftreten Zahlreiche andere Angaben sind noch umstritten so z B der Befund von STEPP SCHRODER u ALTENBURGER daß intravenose Injektionen großer Mengen Ascorbinsaure zu einem Absinken des Blutzuckers um 20—50 % fuhrt So ist auf diesem Gebiete das in letzter Zeit etwas vernachlassigt ist noch viel zu untersuchen

λ) Kohlenhydratstoffwechsel und Wasserhaushalt

Im normalen Ablauf des Kohlenhydratstoffwechsels wird infolge Oxydation der Nahrstoffe usw Wasser gebildet nach DU BOIS pro 100 g Kohlenhydrat 8 3 cm^3 pro 100 g Eiweiß 41 cm^3 pro 100 g Fett 102 cm^3 Beim Diabetiker kann es im

Wasserhaushalt zu schweren Abweichungen von der Norm kommen und zwar nach beiden Seiten Polydipsie und Polyurie sind charakteristische Merkmale des unkompensierten D m Es handelt sich dabei in erster Linie um ein Entlastungsbestreben der Nieren Der hier entstehende Reiz wird durch das vegetative Nervensystem den zentralen Regulationsapparaten im Hypothalamus zugeführt Es ist möglich daß daneben vielleicht sogar in erster Linie Gefrierpunkterniedrigungen im Blute durch Hyperglykämie Ketonämie und Salzvermehrung einen direkten adäquaten Reiz für das Zentrum darstellen Je schwerer der D m um so schwerer die Veränderungen des Wasserhaushaltes die sich dann in einer vermehrten Wasserabgabe und Austrocknung des Organismus äußern Es entsteht dadurch das Bild des Diabète maigre der Franzosen Zu den stärksten Austrocknungserscheinungen kommt es im Koma diabeticum So hat H MARX einen Kranken mit beginnendem Koma beschrieben der bei 480 mg % Blutzucker 18 Vol % Alkalireserve und 135 % Hämoglobin nur 800 cm³ zirkulierende Blut Plasmamenge hatte Diese stieg dann 1 Std nach reichlichen Kochsalzinfusionen auf 3600 cm³

Möglicherweise spielen wie OEHME F HOFF u a annehmen bei der Polyurie besonders Entquellungsvorgänge eine Rolle ebenso wie bei zu salzreicher Kost Quellungen

Starker Salzmangel kann zu schweren Nierenkomplikationen wie Anurie und Urämie mit starker Erhöhung des Reststickstoffs führen (Acotémie manque de sel von F BLUM)

Ein toxogener Zerfall kommt auch beim D m nicht in Betracht

Ödeme gehören an und für sich nicht zum Krankheitsbild dieses Leidens doch können sie bei sehr salzreicher Kost und gewissen Behandlungsmethoden wie früher bei der Alkalitherapie und bestimmten Kohlenhydratkuren wie bei H und Anhydrozucker eintreten Auch Insulinzufuhr kann sie hervorrufen da die durch dieses Inkret bedingte Bildung von Glykogen und auch von Eiweiß pro 100 g etwa die 4fache Menge von Wasser erfordert Dazu kommen oft auch noch extracellulare Anhäufungen im Bindegewebe

β) Kohlenhydratstoffwechsel und Mineralhaushalt

Mit dem Wasserhaushalt steht in engster Beziehung der Mineralhaushalt denn die meisten Mineralstoffe befinden sich im Organismus in Lösung so daß die Schwankungen im Wasserhaushalt sich meistens auch in Schwankungen des Mineralstoffwechsels auswirken Darüber hinaus aber geht der Mineralhaushalt seine eigenen Wege und die sind bei der Fülle der in Betracht kommenden Mineralstoffe und ihrer Wechselwirkungen miteinander äußerst kompliziert und schwer durchsichtig so daß wir hier vielfach erst am Anfang unserer Erkenntnisse stehen Zum großen Teil hängt das auch mit methodischen Schwierigkeiten zusammen Wirklich weiter kommen wir nur mit großen gleichzeitigen Bilanzuntersuchungen der Hauptmineralien aber die sind sehr mühsam zeitraubend und vielleicht auch nicht lohnend Daher hat man sich meist mit Harnuntersuchungen und stichprobenmäßig vorgenommenen Blutuntersuchungen begnügt Auf diese Weise ist natürlich kein klares und exaktes Bild der sich abspielenden Vorgänge zu gewinnen

Es kann nicht meine Aufgabe an dieser Stelle sein ein Résumé über die außerordentlich zahlreichen auf diesem schwierigen Gebiete gewonnenen Ergebnisse zu liefern sondern ich muß mich begnügen mit der Mitteilung der wichtigsten Ergebnisse hinsichtlich der wichtigsten Mineralstoffe beim Zuckerkranken Es sind dies Natrium (bzw Kochsalz) Kalium Phosphor und Schwefel

Kohlenhydrat und Kochsalzstoffwechsel zeigen ihre schon lange bekannte engste Verknüpfung bei der Nebennierenrinde Insulin in kleinen eine Gegenregulation nicht auslösenden Mengen bedingt hier die Produktion eines den NaCl Haushalt

stimulierenden Hormons der Nebennierenrinde Umgekehrt findet sich beim Diabetiker eine Natriumverarmung im Blute bei der sekundär auch eine Polyurie beteiligt ist

Diabetiker sind im allgemeinen große Salzfreunde JOSLIN (Z) hat bei einem der artigen Kranken 40—45 g NaCl am Tage im Urin feststellen können Fortlassen des Kochsalzes kann vor allem bei unterernährten Diabetikern zu starken Gewichtsstürzen bis zu 3—4 kg am Tage führen Das Coma diabeticum geht wie schon MAGNUS LEVY feststellte oft mit enorm niedrigen NaCl Ausscheidungen bis zu 1 g/Tag einher

Die Hauptgründe dafür sind Nierenschädigungen durch die starke Ketose vor allen Dingen aber die Heranziehung des Na Ion zur Neutralisierung der im Koma in großen Mengen sich anhäufenden Säuren (Acetessigsäure und β Oxybuttersäure) Die Folge davon ist eine Hypochlorämie

Intravenöse oder orale Verabfolgung großer NaCl Mengen setzen Hyperglykämie Glykosurie und Ketonurie etwas herab und vermindern Insulinbedarf und Insulinresistenz Glykosurie beeinträchtigt die Kochsalzausscheidung NaCl kann im Gewebe des Zuckerkranken sogar trocken angesetzt werden weil eine starke Hyperglykämie den Austritt von NaCl aus den Zellen erschwert In der Chlor und Glucoseausscheidung bestehen zwischen Diabetikern und Normalen keine sicheren Veränderungen

Eine große Rolle im Kohlenhydrathaushalt spielt auch das *Kalium* und das mit ihm eng verknüpfte *Phosphat*

Insulin führt beim gesunden und zuckerkranken Organismus zu einer starken Abnahme von Serumphosphat Adrenalin und Glucoseinjektionen machen das gleiche nicht nur beim intakten Pankreas sondern auch beim Diabetiker vor allem im Koma wodurch hier manchmal sehr üble Komplikationen (Kalium mangelerscheinungen mit Atemlähmungen usw) eintreten können Starker lang dauernder Kaliummangel kann im Experiment sogar diabetogen wirken

Kaliummangelerscheinungen treten auch bei gesteigerter Diurese auf z B im Koma Hier haben sie vor allem nach den wichtigen Untersuchungen von HOLLER u Mitarb (1946) u a eine erhöhte therapeutische Bedeutung erlangt (vgl den Abschnitt Therapie des Coma diabeticum) Der schwere Diabetiker erleidet auch erhebliche Einbußen an organischem *Phosphor* und *Magnesium* wie entsprechende Harn und Blutanalysen zeigen

Schließlich sei noch die wichtige Bedeutung des *Schwefels* im Kohlenhydrathaushalt kurz besprochen Hier wirken fast ausschließlich seine organischen Verbindungen Doch sind auch der elementare Schwefel und seine anorganischen Verbindungen wie sie in zahlreichen Quellen enthalten sind beim zuckerkranken Menschen und beim alloxan diabetischen Tiere wirksam und zwar antidiabetisch was für entsprechende Badekuren therapeutisch ausgenutzt wird Wahrscheinlich muß der Schwefel vorher erst in organische Bindungen übergehen In der Nahrung wird er ganz überwiegend nur in dieser Form als Methionin und Cystin aufgenommen Entscheidend für den Kohlenhydratumsatz sind hier die S H (Sulfhydril Thiol) Gruppen Solche Gruppen finden sich in den für den Kohlenhydratstoffwechsel wichtigsten Fermenten Mercaptoenzyme genannt Dazu gehören Hexokinase Carboxylase Pyruvatoxydase sämtliche Dehydrasen des Citronensäurecyclus und wahrscheinlich auch die Phosphorylase

Einwirkung von Oxydationsmitteln schädigt die Sulfhydrilfunktionen der Mercaptoenzyme und kann so zu Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels führen In dieser Richtung wirken vor allem das Alloxan das alle am Kohlenhydratstoffwechsel beteiligten Mercaptoenzyme inaktiviert Die Alloxanresistenz bestimmter Tierarten ist durch ihren besonders hohen Blutglutathiongehalt bedingt

Auch die Harnsaure die dem Alloxan chemisch sehr nahe steht kann diabetogen wirken So hat GRIFFIT geradezu einen Harnsaurediabetes beschrieben der allerdings nur bei langdauernder schwefelfreier Ernahrung d h Fehlen von Glutathion eintritt Befunde die von anderer Seite bestritten werden und jedenfalls nicht gesetzmaßig sind

Zahlreiche S H Verbindungen wirken blutzuckersenkend Glykogenansatz in der Leber vermehrend und sogar antidiabetisch Dazu gehoren Bal Cystin Glutathion Methylthiourazil Sulfanilthioverbindungen und ahnliche Stoffe Einzelne S H Verbindungen sollen auch die A Zellen des Inselapparates spezifisch schadigen so daß die *β* Zellen das Übergewicht bekommen und schwere manchmal *todliche* Hypoglykamie resultieren bei welchen sogar Glucosezufuhr versagt was sonst nur bei schwersten toxischen Insulinomen der Fall ist

Schwefel und Schwefelverbindungen wie Cystin und Thiourazil konnen den sonst bei partieller Pankreatektomie auftretenden sogenannten SANDMEYER Diabetes unterdrucken Diese Einwirkung fehlt beim total pankreatektomierten Tiere und ist beim menschlichen D m in schweren Fallen nur angedeutet Auch dies spricht fur den Angriffspunkt der S H Verbindungen an den Inselzellen Wahrend Insulin zu einem Anstieg von Glutathion in Blut und Muskulatur fuhrt geht der D m mit einer Hemmung der Synthese dieser S H Verbindungen einher was sich in niedrigen Blut und Organwerten und im Auftreten von Produkten einer unvollstandigen Synthese wie Glutamylcystein außert

Schwefel kann offenbar beim Diabetiker nicht normal fixiert werden so daß die S Bilanz bei dieser Krankheit oft negativ ist Ahnlich wie beim Kochsalz besteht auch beim Schwefelstoffwechsel Abhangigkeit von innersekretorischen Drusen speziell Hypophysenvorderlappen und Nebennierenrinde ACTH und Cortison *steigern etwa parallel mit Hyperglykamie und Glykosurie den Glutathiongehalt* des Blutes bedingt durch vermehrte Ausschwemmung aus den Organen besonders der Niere wo S H Mangel die tubulare Ruckresorption beeintrachtigt und damit die Nierenschwelle fur Glucose herabsetzt

b) Über Wesen und Pathogenese des menschlichen Diabetes mellitus

Seit der Entdeckung des sußen Geschmackes des Diabetikerharns durch WILLIS (1675) und dem Nachweis daß es sich dabei um Zucker handelt genau *100 Jahre spater (1775) durch* DOBSON *haben sich die Arzte um die Erkenntnis* des Wesens des D m bemuht Einen großen Schritt weiter fuhrte dann 1855 der Zuckerstich von CLAUDE BERNARD aber auch er konnte nur feststellen daß vom Zentralnervensystem eine Harnzuckerausscheidung hervorgerufen werden kann Die Basis fur ein weiteres Eindringen in die hier vorliegenden Probleme konnte aber erst die Entdeckung des Pankreasdiabetes durch J v MERING u O MINKOWSKI im Jahre 1889 und dann spater die auf dieser *Entdeckung basierende* Herstellung des Insulins durch BANTING u BEST u Mitarb 1922 bringen

B NAUNYN der *Lehrer von* J v *MERING u O MINKOWSKI war Anfang* dieses Jahrhunderts der erste der eine Theorie der Pathogenese dieses Leidens brachte Er stellte in das Zentrum seiner Vorstellung die diabetische Dyszoamylie d h die Unfahigkeit des Zuckerkranken Dextrose und Starke wie in der Norm als *Glykogen* (Zoamylon) zu speichern Eine Neoglykogenie lehnte er ebenso ab wie eine primare Oxydationsschwache des diabetischen Organismus

Nach NAUNYN waren es dann vor allem die nach ihm besten Kenner dieser Krankheit O MINKOWSKI (Z) und C v NOORDEN (Z) die mit ihren lange Zeit umkampften *Theorien hervortraten* Wenn diese heute im wesentlichen auch nur noch historischen Wert haben so seien sie doch kurz geschildert da in beiden richtige Vorstellungen enthalten sind

Zur Erl larung von Hyperglykamie und Glucosurie des Diabetikers gibt es logischerweise normale Nierentatigkeit vorausgesetzt 3 Alternativen Entweder wird weniger Zucker als in der Norm verbrannt oder es wird vermehrt Zucker ge bildet oder beides trifft zusammen Die erste Anschauung verfocht O MINKOWSKI die 2 C v NOORDEN die 3 die meisten anderen Kliniker Auch ich habe diesen Standpunkt mit gewissen Abanderungen in der ersten Auflage dieses Buches (1930) und auch spater vertreten

Betrachten wir kurz die wichtigsten Argumente welche fur die beiden Haupt theorien vorgebracht wurden

Die Hauptgrunde fur die MINKOWSKIsche Nichtverbrauchstheorie waren fol gende

1 Beim maximalen D m wird zugefuhrte Glucose quantitativ wieder ausge schieden

2 Das Verhaltnis $\frac{D}{N} = \left(\frac{\text{Dextro e}}{\text{Stickstoff}}\right)$ ist beim schwersten D m so hoch daß auch aller aus Eiweiß ableitbare Zucker im Harn erscheint

3 Der respiratorische Quotient $\frac{CO}{O_2}$ ist beim maximalen D m auf einen so niedrigen Wert von etwa 0 71 eingestellt daß fast nur eine Eiweiß und Fett verbrennung vorliegt Auch Zuckerzufuhr vermag ihn nicht in die Hohe zu treiben

4 Acidose und Ketonurie die wichtigsten Zeichen des schweren D m kommen außerhalb der Zuckerkrankheit nur da vor wo wie z B im Hunger keine ge nugenden Kh Mengen zur Verfugung stehen

Die Hauptargumente fur C v NOORDENs Überproduktionstheorie waren fol gende

1 Im schweren D m ist die Leber in der Pegel praktisch glykogenfrei

2 Der Hauptanstieg des Zuckers erfolgt in den Lebervenen

3 Isoliert untersuchte Organe insbesondere die Muskeln maximal diabetischer Tiere zeigen in den besten Untersuchungen stets eine deutliche Zuckeroxydation

4 Die hauptsachlich wenn nicht ausschließlich in der Leber sich abspielende Ketonkorperbildung ist nicht an die Zuckerverbrennungsfahigkeit sondern an den Glykogenvorrat dieses Organes geknupft

Es liegt nicht im Rahmen dieser Darstellung mich kritisch mit den vorgebrach ten Grunden fur die beiden vorgebrachten Theorien auseinanderzusetzen (vgl dazu die erste Auflage dieses Buches S 270f) da wie schon gesagt die genannten Theorien heute nur noch historisches Interesse besitzen Erwahnt sei nur daß neuere Untersuchungen von BEARN u Mitarb entgegen der Überproduktions theorie feststellten daß die Leber des Diabetikers nur etwa gleichviel Trauben zucker produziert wie die des Gesunden

Die Entdeckung des *Insulins* konnte damals nicht genugend au gewertet werden da sie den beiden Autoren nicht oder nur ungenugend bekannt war Vor allen Dingen aber haben erst die Untersuchungen der letzten Dezennien gelehrt daß der D m kein reines Inselproblem ist sondern daß eine Fulle von extrapankreatischen Einwirl ungen vor allem von seiten der anderen Inkretdrusen und des Zentral nervensystems bei ihm vorhanden sind oder wenigstens vorhanden sein konnen so daß man bei ihm mit Recht von einer Kombinationskrankheit spricht (HOUSSAY KATSCH BERTRAM GRAFE u a) Allerdings scheint es mir daß man heute diese extrapankreatischen Fal toren zu sehr uberbewertet und vergißt daß sie in der Pegel erst dann zur Wirkung kommen und kommen konnen wenn der Insel apparat versagt Dieser aber ist wie wir heute wissen in jedem Zuckerkranken fast immer erblich minderwertig angelegt Warum das so ist werden wir wohl nie

erfahren, da bei allen Konstitutions- und Vererbungsvorgängen ein tieferes analytisches Eindringen uns in der Regel versagt ist.

Folge dieser kongenitalen Schwäche ist die gesicherte Tatsache, daß die Grenzen der insulären Leistungsfähigkeit gegenüber der Norm von Geburt an mehr oder weniger herabgesetzt ist. Es gibt einen *primären Pankreasdiabetes*, der zur Manifestation kommt ohne Einwirkungen von außen, abgesehen von unzweckmäßiger Nahrung. In der Mehrzahl der Fälle kommt es aber zu mehr oder weniger starken Belastungen der verschiedensten Art beim Inselsystem, wie vor allem die Arbeiten von JOHN der letzten Jahre gezeigt haben. Zu ihnen gehören nicht nur innersekretorische Einwirkungen fast aller anderen Inkretdrüsen, sondern auch schwere Infektionen, hochgradige körperliche und seelische Belastungen, Fettsucht, Entzündungen von Leber, Gallenleiden, Pankreatitis, Arteriosklerose, Schädeltraumen usw.

Hier treffen kongenital herabgesetzte Leistungsfähigkeit und vermehrte Beanspruchung in unheilvoller Weise zusammen und es entwickelt sich der sekundäre D. m. Ein normaler Inselapparat kann hier, wie die Tierversuche zeigen, weitgehend standhalten, aber der diabetische Mensch besitzt einen solchen nicht.

Beim Tier muß das Inselsystem entweder chirurgisch (durch partielle Pankreatektomie) oder toxisch (durch Alloxan oder andere Gifte) geschädigt werden, bis es in seiner Leistungsfähigkeit im Kh.-Stoffwechsel zusammenbricht, so daß ein D. m. entsteht.

Gewiß ist der D. m. nicht ausschließlich ein Insulinmangelproblem, wenn dieses auch durchaus im Zentrum steht, weil es keinen D. m. beim Menschen ohne diesen Mangel gibt, sei er absolut oder relativ, und weil nur dies Inkret sowohl die Verwendung des wichtigsten Brennstoffs des Lebens garantiert als auch die Überproduktion von Glucose verhindert. Dazu kommt aber, wie erst Untersuchungen der letzten 3 Dezennien lehrten, eine genügende Versorgung des Organismus mit *S-H-Gruppen* (Merkaptoenzyme, Glutathion, schwefelhaltige Co-Fermente). Sie sind aber bei einigermaßen normaler Ernährung im Organismus des Zuckerkranken stets vorhanden und ihre Bedeutung konnte nur unter vollkommen unphysiologischen und auch im Diabetikerorganismus nie vorliegenden Bedingungen festgestellt werden.

Für einen normalen Ablauf des Kh.-Stoffwechsels und alle mit ihm verbundenen Stoffwechselvorgänge ist ein normaler Blutzucker unentbehrlich. Um ihn aufrecht zu erhalten, besitzt der Organismus ein außerordentlich vielseitiges und vielfaches Sicherheitssystem (vgl. das Kapitel über Blutzuckerregulation). Der Hauptfaktor ist aber das Insulin. Dieses Inkret kann durch keine anderen Sicherungsvorgänge ersetzt werden. Nur einen relativen Insulinmangel können sie vorübergehend oder teilweise ausgleichen.

Der D. m. des totalpankreatektomierten Tieres sowie des Menschen ist in den entscheidenden Punkten, wenn auch selbstverständlich nicht auf der ganzen Linie, das Negativ der Insulineinwirkung (vgl. das Kapitel über Insulin). Es fehlen: 1. die *extrahepatische Verwertung und Verbrennung des Zuckers*, 2. die *Glykogenbildung*, 3. die Fettsäurebildung aus Kh., 4. die Eiweißsynthese aus Zwischenprodukten des Kh.-Stoffwechsels.

An den Stellen, an denen das Insulin in die Teilvorgänge des intermediären Stoffwechsels eingreift, müssen wir wahrscheinlich auch die Störungen beim D. m. vermuten. Es sind das vermutlich die Phasen, an denen das energieliefernde Adenosintriphosphat beteiligt ist, wahrscheinlich schon an der ersten durch die Hexokinase bewirkten Aufbaustufe der Umwandlung von Glucose in Glucose-6-Phosphat, ferner bei der oxydativen Decarboxylierung der Brenztraubensäure und der Verwertung der aktiven Essigsäure im Citronensäurecyclus für Fett- und Aminosäurenumsatz.

An diesen beiden Hauptstellen mussen wir wohl bei D m eine Blockierung oder weitgehende Hemmung annehmen Ob es allerdings die einzigen sind das konnen wir heute noch nicht sagen

Ob außerdem bei D m noch der S H Gruppenstoffwechsel leidet ist durchaus moglich aber vorlaufig noch nicht bewiesen Sicher sind die S H Gruppen wie schon oben erwahnt beim Diabetiker der richtig ernahrt ist in genugender Art und Menge vorhanden aber wir wissen vorlaufig nicht ob sie durch irgendwelche pathologischen Prozesse chemischer oder physikalischer Abwandlung daran gehindert sind ihre Funktion z B bei der wichtigsten Bildung der Mercaptoenzyme richtig auszuuben Vorlaufig haben wir meines Wissens keine Anhaltspunkte dafur daß der Schwefelstoffwechsel im Diabetikerorganismus in seinen wichtigsten Phasen anders verlauft als beim Normalen

Die Pathogenese des D m ist ebenso wie der normale Kh Stoffwechsel so ungeheuer kompliziert und tragt so viel ungeloste Ratsel in sich daß wir noch nicht imstande sind eine Theorie aufzustellen Auch J Kuhnau spricht in seinem ausgezeichneten Schlußkapitel seiner Darstellung der Grundzuge der Physiologie und Pathologie des Kohlenhydratstoffwechsels (Z) nur von dem Versuch einer pathogenetischen Analyse des Diabets mellitus

Wir verfugen heute bereits uber eine Fulle von Bausteinen zu einer befriedigenden und allseitig anerkannten Theorie der Zuckerkrankheit aber wir konnen sie noch nicht zu einem Gebaude zusammensetzen wissen auch noch gar nicht ob wir den richtigen Bauplan haben Und was wir daruber schreiben ist weitgehend subjektive Betrachtungsweise und fußt auf dem gegenwartigen Stande unseres Wissens der morgen schon uberholt sein kann In diesem Sinne mochte ich auch meine Darstellung aufgefaßt wissen

Literatur

I Neuere zusammenfassende Darstellungen des Gesamtgebietes des Kohlenhydratstoffwechsels

Bretsch F L Der Stoffwechsel der Kohlenhydrate in Physiol Chem Ein Lehr und Handbuch 9 1 T (19.4)

Duve C de Glucose insuline et diabete Paris Masson 1945

Frank E Pathologie des Kohlenhydratstoffwechsels Basel B Schwabe 1949

Hausberger F Die Pathologie des Diabetes mellitus Erg inn Med N F 3 2 0 (195.) (484 Zitate)

Kühnau J Die Kohlenhydrate im Stoffwechsel Oppenheimers Handb d Biochemie Aufl Ergänz Werk III 531 (1936) — Grundzuge der Physiologie und Pathologie des Kohlenhydratstoffwechsels Handb d inn Med 4 Aufl Bd VII/ S 1 (19..)

Lang K Der intermediare Stoffwechsel Berlin Gottingen Heidelberg Springer 195.

Pigman W W and R W Goepp Chemistry of the Carbohydrates New York 1948

Soskin A and R Levene Carbohydrate Metabolism 2 ed Univ of Chicago Press 19.2

Ziegler E Neuere Ergebnisse uber die Regulation des Kohlenhydratstoffwechsels Bull Galenic 1 10 68 u 1 3 (19.4)

II Einzelarbeiten

Physiologische Chemie der wichtigsten Kohlenhydrate

Dickens F Biochemic J 3 1676 (1938) — Dickens F and G E Glock Nature (Lond) 166 33 (19 0)

Warburg O W Christian u A Griese Biochem Z 28. 151 (193.) — Warburg O u W Christian Biochem Z 314 149 (1943)

Verdauung der Kohlenhydrate

Laszt L u L della Torre Schweiz med Wschr 1941 1416 — Laszt L and H Vogel Nature (Lond) 158 588 (1946)

Helve O Duodecim (Helsingfors) 34 4.0 (1938)

Der Blutzucker und seine Regulation

Anderson L and J A Long Endocrinology (Springfield, Ill) 40 9 (1947)

Cannon W B and others Amer J Physiol 69 46 (19 4) — Cruickshank E W H and Shrivastava Amer J Physiol 9. 144 (193.)

DOHAN F C and F D W LUCKENS Endocrinology (Springfield Ill) 42 244 (1948)
FOA P P and others Amer J Physiol 157 201 (1949)
GRAFE E u F MEYTHALER Arch exper Path u Pharmakol 125 181 (1927) 131 80 (1928)
HAIST P E and C H BEST Science (Lancaster Pa) 91 410 (1940) — Physiologic Rev 24 409 (1944)
LINK P P Amer J Vet Res 14 150 (1953) ref Diabetes 3 150 (1954) — LUKENS F D W Canad Med Assoc 65 334 (1951)
RICHTER C P Act neuroveg 9 247 (1954)
SOMOGYI M J of Biol Chem 174 189 u 597 (1948) 179 217 (1949) 186 513 (1950) 193 859 (1952) — SOSKIN S and K LEVINE Amer J Physiol 120 761 (1937) — SOSKIN S R LEVINE and HECHTER Amer J Physiol 134 40 (1941)
ZUNZ E et J LA BARRÉ Arch Internat Physiol 29 265 (1927)

Die Glucosurie

CAMPBELL J and others Arch Internat Med 50 952 (1932)
HESS H G et C DE DUVE Bull Soc Chim biol (Paris) 32 20 (1950)
LOWELL D T S A GREMSPON and others Amer J Physiol 172 709 (1953)

Der intermediäre Kohlenhydratstoffwechsel
und seine Beziehungen zum Fett und Eiweißstoffwechsel

BARANOWSKI T and others J of Biol Chem 180 535 (1949)
CORI C F and G F CORI J of Biol Chem 74 473 (1927) 135 733 (1940) 151 56 (1943) 199 661 (1952) — CORI G F S OCHOA M W STEIN and C F CORI Biochim et Biophysica Acta 7 304 (1951)
EMBDEN G u Mitarb Biochem Z 55 301 (1913) — Z physiol Chem 88 246 (1913) 93 94 (1914)
FISCHER F G Erg Enzymforsch 8 185 (1939)
HARDEN A and W YOUNG Proc Chem Soc Lond 21 189 (1905)
JOHNSON R B and others J of Biol Chem 185 629 (1950) 187 205 (1950) 188 221 (1951)
KNOOP F Hofmeisters Beitr 6 150 (1905) — Z physiol Chem 67 488 (1910) 1 257 (1911) 146 267 (1925) — KNOOP F u C MARTIUS Z physiol Chem 242 1 (1936) 58 238 (1939) — KREBS H A Biochemic J 29 1951 (1935) — Adv Enzymol 3 191 (1943) — Biochim et Biophysica Acta 4 249 (1950) — Brit Med Bull 9 97 (1953)
MANN T and C LUTWAK MANN Biochem J 48 XVI (1951) — MARTIUS C and F LYNEN Adv Enzymol 10 167 (1950) — MEYERHOF O u K LOHMANN Biochem Z 271 89 (1934) 273 73 413 (1934) 277 77 (1935) — MEYERHOF O Biochem Z 176 (1927) — MEYERHOF O and L S BECK J of Biol Chem 156 109 (1944)
NEUBERG C Biochem Z 56 506 (1913)
ROBISON R and others J of Biol Chem 170 653 (1947)
TAYLOR J F and others J Biol of Chem 173 591 u 619 (1948)
WARBURG O u W Christian Biochem Ztsch 303 40 (1939) 314 149 (1943)
WEIL MALHERBE H Biochemic J 52 XI (1952)

Die Beziehungen des Kohlenhydratstoffwechsels zum Fett und Eiweißstoffwechsel

BARANOWSKI T and T R NIEDERLAND J of Biol Chem 180 543 (1949)
CHAIKOFF J L and J J WEBER J of Biol Chem 76 813 (1928) — CHAIKOFF J L and others J of Biol Chem 190 229 438 (1951) 194 413 (1952) — CHAMBERS G (unter G LUSK) Amer J Physiol 90 Nr 2 (1929)
GEELMUYDEN Erg Physiol 21 274 (1923) 2 1 (1923) 30 1 (1930) — GRAFE E u CH WOLF Dtsch Arch klin Med 10 201 (1912)
KOEHLER A E and others J of Biol Chem 140 811 (1941)
LUSK G Science of nutrition 4 Aufl Philadelphia and London Saunders 1928
MACLEOD J J R Kohlenhydratstoffwechsel und Insulin deutsch von GREMMELS Berlin Springer 1927 — The fuel of Life Princeton Univ Press 1928
NOORDEN C VON u S ISAAC Die Zuckerkrankheit und ihre Behandlung 8 Aufl Berlin Springer 1927
PFLÜGER E Das Glykogen und seine Beziehung zur Zuckerkrankheit 2 Aufl Bonn M Hages 1905
ROSENFELD G Erg Physiol 18 118 (1920)
STETTEN W DE and G E BOXER J of Biol Chem 156 271 (1944)
THANNHAUSER, S Lehrbuch des Stoffwechsels und der Stoffwechselkrankheiten München J F Bergmann 1929
WEINHOUSE S and B FRIEDMAN J of Biol Chem 191 707 (1951)

Die Acidose

CRASSOUSIS M Dtsch Z Verdgs usw Krkh 3 291 (1940) — CULLEN W and JONÁŠ J of Biol Chem 57 541 (1923)
DODDS E C and H ROBERTSON Lancet 1930 641

Endress Dtsch Arch klin Med 146 51 (19?5)
Fisher P Amer Med Sci 2 384 (1951)
Haldane B and Priestley J of Physiol 3 2?5 (1905) — Haldane B and Poulton J of Physiol 3 90 (1908) — Harpuder, A u H Fresen Z exper Med 41 768 (19..) — Hendersen u Hasselbalch Biochem Z 46 403 (1912)
Kugelmann B Klin Wschr 1930 1953
Peters G 1 Aufl dieses Buches S 251 (1930)
Schwenkenbecher A Z klin Bed 134 32C (1938) — Slyke D van J of Biol Chem 52 495 (19..)

Die hormonale Regulation des Kohlenhydratstoffwechsels
(siehe auch vorhergehende Literaturangaben)

Alivatos J G and others J med Assoc 1 ? 1098 (1955) — Appel W u Mitarb Z f ges exper Med 1 4 345 (1954)
Best Ch H and others J of Physiol 9? 107 (1939) — Burger M Z inn Med ? 311 (1947) — Bissinger E u E J Lesser Biochem Z 168 398 (19 6) — Blum F Dtsch Arch klin Med 71 146 (1901) — Pflugers Arch 98 617 (190) — Bornstein P J of Biol Chem ?0? 513 (1953) — Bornstein J E Reid and F G Young Nature (Lond) 168 903 (1951) — Broh Kahn R W and J A Mirsky Arch of Biochem ?0 10 (1948) — Burger M Klin Wschr 1930 104 — Fortsch d Diagnose und Therapie 1 1 (1950) — Burger M u E Klotzbucher Z inn Med .. 43 (1947)
Campbell, J and others Endocrin ?4 48 (1954) — Creutzfeldt W u E Tecklenborg Klin Wschr 19? 43
Dunn J S H L Sheehan and N G McLetchie Lancet 1943 484
Feller D D J L Chaikoff and others J of Biol Chem 188 86? (1951) — Ferner H Das Inselsystem des Pankreas Stuttgart Thieme 19?. — Friedmann and others Z Biol 31 N F 13 (1891) — Foa J S Adv int Med 6 29 (1954)
Gayet P et M Guillaumie C r Soc Biol (Paris) 97 1613 (19?7) — Gomori Bull New York Acad Med. 1 99 (1945)
Hess W Schweiz Z allg Path 9 46 (1946) — Himsworth H P Lancet 1939 I 65 118 171 — Houssay B A u A Biasotti Pflugers Arch ? ? 664 (1931) — Houssay B A Vitamins and Hormons 4 187 (1946) u Semaine Hôp ?339 (195) and others Act endocrinol 1? 146 (1954)
Joslin E P and F H Lahey Amer J Med Sci 1 6 1 (19.8) — Ann Sur 100 629 (1934) — Joslin E P and others The treatment of the Diabetes m llitus 9 ed Philadelphia Lea and Febiger 195. — Jores A Hdb d inn Med 4 Aufl VII 8 149 (19..)
Kalant Proc Soc exper Biol a Med 86 617 (1954) — Kimbal C P and J R Murlin J of Biol Chem 58 33 (1923) — Köhler V u A Fleckenstein Dtsch Arch klin Med 18? 530 (1942) 191 518 (1944) 192 (1947) 194 .68 (1949)
Lambert P P et autres Ann Endocrin 1? 9? (1954)
Li C H M Simpson and H M Evans Endocrinology (Springfield Ill) 44 71 (1949) — Li C H and others zit Harvey Lect ?1 (1951) — London E S u N Kotschneff Arch exper Path u Pharmakol 1 0 384 (1933) — Lundbaeck K Yale J Biol a Med 23 533 (1950)
Mohnicke G Klin Wschr 19?1 647 19?6 13. — Muller W A Dtsch med Wschr 19?4 37
Saka O J of Physiol 1 1 401 (1952) — Sandmeyer J A Z Biol XXXI NF 13 (1891) — Somogyi M Endocrinol 49 774 (1951) — Staub H L Sinn and O K Behrens Science (Lancaster Pa) 11 6 8 (1953) — Steigerwald H Medizinische 19 4 1497
Terbruggen A Klin Wschr 194? 434 — Trendelenburg P Die Hormone Bd II S 299 Berlin Springer 19?9
Verzár F The influence of corticoids on enzyms of carbohydrate metabolism Vitamin a Hormon 10 297 (195)
Warren S H and le Compte The Pathology of Diabetes mellitus 3 ed Philadelphia Lea and Febiger 195? — Weitzel G Z Physiol Chem .8? 58 (1950) .8 2?4 (1951) — Wilder R M Arch Int Med 38 36 (19 6)
Young F G Lancet 193 73 — Biochemic J 3 513 (1938) — Proc Amer Diab Assoc 10 11 (1950) — Brit Med J 19 1 116 — Rec Progr in Horm Res 8 491 (1953)
Ziegler E Bull Galenica (Bern) 1 10 68 13? (1954) — Zunz E et S la Barre Arch of internat Physiol 29 6 (19?7) u C r Soc Biol (Paris) 99 631 (19 8)

Die zentralnervöse Regulation des Kohlenhydratstoffwechsels

Aschner B Pflugers Arch 146 (191)
Bauer G H J of Endocrin 14 13 (1954) — Brugsch Th H Dresel u L Lewy Z exper Path u Th r 21 3?8 (19 0)
Claude Bernard Leçons de la physiologie experimentale Paris 1855
Desclaux P A Soulalairac et L Teyssaire C r Soc Biol (Paris) 143 615 (1949)

FROMELT Klin Wschr 1935 404
GAGEL O Klin Wschr 54 Kongr Verh dtsch Ges inn Med 1947 Klin Wschr 1947, 289 — GELLBORN A Act neuroveget 9 74 (1954) — GRAFE E Die nervose Regulation des Stoffwechsels in OPPENHEIMERS Hdb d Biochem Erganz W 700 (1936) — GRUNTHAL E N MULHOLLAND u F STRIECK Arch exper Path u Pharmakol 145 36 (1929)
HESS W R Hypothalamus u Thalamus Stuttgart Thieme 19 6
OBERDISSE K u W TONNIS Pathophysiologie Klinik und Behandlung der Hypophysenadenome Erg inn Med N F 4 975 (1953) — Monogr Berlin Gottingen Heidelberg Springer 1954
PATON A and C P PETCH Brit Med J 1954 855
RANSON S W O FISCHER and W K INGRAM Endocrinology (Springfield Ill) 23 175 (1938) — REISS E Acta neurovegetativa (Wien) 1 40 (1950)
STRIECK F Z exper Med 104 232 (1938)
WEIL J et J BERNFELD Acta neurovegetativa (Wien) 9 178 (1954) Bannerjee 5 Nature 152 329 (1943)

Kohlenhydratstoffwechsel und Vitamine

BANNERJEE S Nature (Lond) 152 329 (1943) — BENNET L Kaiser Found Med Bull 1 430 (1953) — BICKNELL F and J PRESCOTT The Vitamins in Medicine 2 Aufl London Heinemann 1947
EULER H v u C HASSELQUIST Z physiol Chem 288 4 (1951)
HORN Z Z exper Med 108 411 (1940)
LING CH F and B F CHOW J of Biol Chem 206 797 (1954)
SEBRELL W H and R S HARRES The vitamins Chemistry Physiologie Pathology Vol I—III New York Academic Press (1954) — *STEPP E J KUHNAU u H SCHRODER Die* Vitamine und ihre klinische Anwendung 6 Aufl Stuttgart Enke 1944 7 Aufl 2 Bände Bd I (1952) Bd II im Druck ebenda — STEPP W H SCHRODER u E ALTENBURGER Klin *Wschr 1935 933*

Kohlenhydratstoffwechsel und Wasserhaushalt

BLUM L et autres C r Soc Biol (Paris) 93 292 295 (1927) 96 643 (1927) 98 527 (1928) *101 717 718 (1929) — Presse méd 36 1411 (1928) — DU BOIS E F Metabolism in health* and disease 3 ed Philadelphia Lea and Febiger 1936
HOFF F Dtsch med Wschr 1932 1869 1935 741 789
MARX H Der Wasserhaushalt des gesunden und kranken Menschen S 22? Berlin Springer 1935
OEHME C Klin Wschr 19 5 1 — Dtsch med Wschr 1934 1063

Kohlenhydratstoffwechsel und Mineralhaushalt

GRIFFITH M J of Biol Chem 184 289 (1950) — Endocrinology (Springfield Ill) 48 117 (19 1)
HOLLER J W J Amer Med Assoc 131 1186 (1946)
MAGNUS LEVY A Die β Oxybuttersaure Leipzig Vogel 1899

Über Wesen und Pathogenese des menschlichen Diabetes mellitus
(vgl auch die Literatur der vorstehenden Abschnitte)

BANTING F G and C H BEST J Labor a Clin Med 7 251 (1922) 464 (19 2) — *Trans Roy Soc Canada Ser V 16 2 (1922)* — BEARN A G and others Lancet 608 (1951) — BERTRAM F Dtsch Med Wschr 1950 134
HOUSSAY B A Amer J Med Sci 193 581 (1937)
GRAFE E Referat 57 Kongr Verh dtsch Ges inn Med S 174 (1951)
JOHN H J Amer J Digest Dis 1949 33 — Amer Int Med 33 975 (1950)
KATSCH G Klinik und Praxis 1 36 (1946)
MERING J v u O MINKOWSKI Zbl klin Med 1889 393 — Arch exper Path u Pharmakol 26 371 (1889)
NAUNYN B Der Diabetes Mellitus 2 Aufl S 46 Wien Holder 1906

2 Experimentelle Formen des Diabetes mellitus

Um die dunkle Pathogenese der menschlichen Zuckerkrankheit aufzuklaren hat man seit 1889 versucht auf experimentellem Wege bei Tieren D m zu erzeugen Es gelang dies auf die verschiedenste Weise und in mannigfaltiger Form Wenn man sich auch daruber klar war *daß die Ergebnisse der bei Tieren erzeugten* Krankheit nicht ohne weiteres auf den Menschen ubertragen werden konnen so brachten sie doch vielfach wichtige Beitrage zur Erkenntnis des Wesens auch der menschlichen Zuckerkrankheit [Eingehende Zusammenfassung mit uber 200 Zitaten bei F OGILVIE (1952)]

Wir kennen heute folgende Formen des experimentellen Diabetes
1 den Pankreasdiabetes 2 den Phlorrhizindiabetes
3 den Alloxandiabetes 4 den contrainsulär hormonalen Diabetes
5 den S H (Sulfhydryl Thiogruppen) Mangeldiabetes
6 den D m durch die verschiedensten toxischen Substanzen
7 den zentralnervösen Diabetes

a) Der Pankreasdiabetes

T CAWLEY war 1788 wohl der erste der die Vermutung aussprach daß das Pankreas der Sitz des D m sei da er bei einem schweren Fall von D m Pankreassteine und Pankreasatrophie fand BOUCHARDAT (1851) und LANCÉREAUX (1877) vertraten dann später diese Ansicht zum Teil auf neues Material gestützt mit großer Bestimmtheit Aber erst die epochemachenden Untersuchungen von J VON MERING u O MINKOWSKI im NAUNYNschen Laboratorium in Straßburg 1889 erhoben die Pankreashypothese zur Gewißheit Dabei handelte es sich wie O MINKOWSKI mir später einmal erzählte um eine Zufallsentdeckung denn die beiden Forscher exstirpierten das Pankreas nicht um seine Bedeutung für den D m festzustellen sondern um eine äußere Sekretion näher zu ergründen Dabei fiel es ihnen auf daß der Urin ihrer Hunde einen weißen klebrigen Rückstand beim Verschütten auf dem Boden erzeugte Und zu ihrem Erstaunen bestand die er aus Zucker Es entwickelte sich ein schwerer maximaler D m der in kurzer Zeit zum Tode der Versuchstiere führte genau wenn auch rascher als der menschliche D m vor der Entdeckung des Insulins

Charakteristisch in dem klinischen Bilde dieses Pankreasdiabetes wie die Autoren ihn trafften waren hochgradige Abmagerung und Hinfälligkeit trotz oft gesteigerter Nahrungs und Flüssigkeitsaufnahme Neigung zu Infektionen vor allem septischer Natur und Tod unter dem Bilde schwerster Vergiftung oder hochgradiger Erschöpfung

Parallel gingen schwerste Veränderungen im Kh Stoffwechsel in Gestalt massenhafter Zuckerausscheidung und hohem Blutzucker bis zu 500 mg % Die Glykosurie war so stark daß der Zucker nicht nur aus den Kh von Nahrung und Körpermaterial stammen konnte sondern auch maximal aus Eiweiß Der Quotient $\frac{D}{N} = \frac{\text{Dextrose}}{\text{Stickstoff}}$ von MINKOWSKI betrug bei maximalem Pankreasdiabetes stets 2 8 unabhängig von Art und Menge der Ernährung und vom Hungerzustand Die N Ausscheidung im Hunger betrug wie später FALTA GROTE u STAHELIN feststellten ein Mehrfaches der Norm wobei allerdings Infektionen und Fieber eine wesentliche Rolle spielten Wurden diese Komplikationen ausgeschlossen nachdem unter Insulinschutz die Operationswunde ausgeheilt war so gingen nach den Untersuchungen von H ENDERLEN u Mitarb die Steigerungen nur bis + 6 % maximal und + 40 % im Mittel in die Höhe Auch für den respiratorischen festgestellten Gesamtstoffwechselsanken die Werte auf maximal + 28 im Durchschnitt + 1 % ab Diese Steigerungen von Eiweiß und Gesamtumsatz unterscheiden den tierischen Pankreasdiabetes grundlegend von dem menschlichen bei dem wie die Ausführungen auf S 60 zeigen werden die Werte im Bereiche der Norm liegen Dazu kommt daß bei Tieren nur in geringem Maße oder gar nicht eine Ketonurie bzw Ketonämie auftritt Wird das Pankreas nicht restlos entfernt so gibt es nur vorübergehende Hyperglykämien und Glykosurien Schon MINKOWSKI hatte das gefunden später dann SANDMEYER näher studiert so daß dieser transitorische Diabetes meist nach ihm genannt wird Diese Form kann wie ALLEN in vielfach variierten Untersuchungen gezeigt hat durch maximale Überernährung vor allem

mit Kh d h chronische Belastung und Schadigung des verbliebenen Pankreasrestes (etwa $^1/_{10}$—$^1/_0$ der Druse) in einen echten maximalen Pankreasdiabetes uberfuhrt werden

Die geniale Theorie von J von Mering u Minkowski fand ihre endgultige Bestatigung und Kronung durch die Auffindung des wirksamen Prinzips der Bauchspeicheldruse des Insulins durch Banting u Best

b) Der Phlorrhizindiabetes

Schon vor der Entdeckung des Pankreasdiabetes fand J von Mehring (1886) eine Sonderform von Diabetes bzw Glykosurie durch Injektion des Glykosides Phlorrhizin das aus den Wurzeln von Kernobstbaumen gewonnen wird [Neuere Zusammenfassung uber die Gesamtmaterie bei McKee u Hawkins (1945)] Wird dies Pharmakon taglich subcutan in Mengen von 2—3 g am besten gelost in etwas Alkohol und verteilt in Öl injiziert so erhalt man auch einen maximalen D m mit hochgradiger Glykosurie enormem Eiweißumsatz einem $\frac{D}{N}$ mit einem Maximalwerte bis 3 6 minimaler Zuckerverbrennung Acidose und Gesamtstoffwechselsteigerung Der entscheidende Unterschied gegenuber dem Pankreas und menschlichen D m liegt aber darin daß die Glykosurie nicht durch eine Hyperglykamie bedingt ist Vielmehr ist der Blutzucker entweder normal oder unternormal Bei starkem Hunger kann es sogar fast zu einer Aglykamie kommen

Der Mechanismus ist hier prinzipiell anderer Art als bei allen anderen experimentellen Glykosurien Der Hauptsitz der Storungen wird allgemein in die Nieren verlegt deren Epithelien unter der Einwirkung des Phlorrhizins die Fahigkeit verloren haben den Zucker in den Tubuli ruckzuresorbieren (Haussler Poulson Lundsgaard u a)

Die Nierenschadigung ist aber keine isolierte Wirkung des Glucosides sondern eine Teilerscheinung einer allgemeinen Vergiftung die auch Leber Darm Muskulatur Unterhaut und vielleicht Nebennieren mit einbegreift (Angiostomieversuche von London u Mitarb)

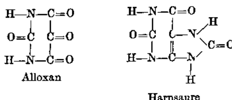
Nach Fortlassen der Injektionen verschwinden samtliche Storungen ohne Folgen zu hinterlassen

Auch beim Menschen macht Phlorrhizin Glykosurie Kleine Gaben werden zur Nierenfunktionsprufung benutzt

Wenn auch der Phlorrhizindiabetes sich vom menschlichen Diabetes in vielfachen wesentlichen Richtungen unterscheidet so besitzt er doch ein gewisses Interesse fur eine Sonderform den sogenannten renalen D m oder die renale Glykosurie (vgl Kap Diagnose und die Klinik der sogenannten Diabetes renalis) weil auch diese mit normalen Blutzuckerwerten einhergeht

c) Der Alloxandiabetes

Alloxan ist das Ureid der Mesoxalsaure mit folgender Strukturformel



Alloxan Harnsaure

Wie aus diesen Formeln hervorgeht besteht zwischen Alloxan und Harnsaure eine nahe Verwandtschaft indem an Stelle der beiden rechten unteren O Atome

bei der Harnsäure das Radikal des Harnstoffs eingetreten ist. Das hat zur unberechtigten Annahme einiger Autoren (z. B. GRIFFITHS) geführt, daß das Alloxan eine Vorstufe der Harnsäure sei.

Obwohl die Chemie des Alloxans schon lange (seit 1862 durch LIEBIG) bekannt ist (Literatur und Zusammenfassendes bei C. C. BAILEY 1942 [Z]), hat man sich erst seit 1899 mit den biologischen Wirkungen dieses Körpers befaßt. So fand 1899 WIENER, daß Gaben von Alloxan bei Kaninchen zu Konvulsionen und Tod führten. 1937 stellte JACOBS dann fest, daß die Ursache dieser schweren Schädigungen die Hypoglykämie ist. Die nähere Aufklärung der Alloxanwirkung gelang aber erst 1943 DUNN, SHEEHAN u. LETCHIE, ferner BAILEY u. BAILEY sowie GOLDNER u. GOMORI.

Die 1. Gruppe der Autoren fand eine isolierte Nekrose der LANGERHANSschen Inseln des Pankreas, die 2. Gruppe entdeckte dann, daß, wenn es gelingt, bei den Tieren die tödliche Hypoglykämie durch entsprechende Dosierung zu vermeiden, ein permanenter D. m. sich entwickelt. GOLDNER u. GOMORI u. a. bestätigten diese Angaben für den Hund und weitere Tierarten (Ratten, Affen, Vögel usw.).

Die Alloxanwirkung verläuft in 3 Phasen. Injiziert man bei Kaninchen 150 bis 200 mg Alloxan pro kg i. v., so kommt es zunächst für 15—60 min zu einer Hyperglykämie. An diese schließt sich für etwa 8 Std. eine starke Hypoglykämie an. Gelingt es, diese durch Glucoseinjektionen zu überwinden, so setzt nach 24—36 Std. ein permanenter D. m. ein mit schweren Zerstörungen und schließlich Auflösung der β-Zellen, während die α-Zellen intakt bleiben. Bei Anwendung der üblichen diabetogenen Mengen bleibt die Wirkung auf das Pankreas beschränkt; werden sie gesteigert, so kommt es zu Degenerationen von Leber und Tubulusepithelien der Nieren. Die hyperglykämische Phase bleibt nach Entfernung der Nebennieren oder Leber und der Eingeweide aus.

Die 2. hypoglykämische Phase wird meist auf eine plötzliche Insulinentleerung aus den zugrunde gehenden β-Zellen zurückgeführt. HOUSSAY u. Mitarb. und andere denken mehr an extrapankreatische Faktoren wie Leberschädigung.

Einspritzung von Alloxan führt zu einem starken und plötzlichen Absinken des reduzierten Glutathion im Blut (LEECH u. BAILEY). Wird Glutathion oder Cystein unmittelbar vor dem Alloxan i. v. injiziert, so bleibt der diabetogene Effekt des Alloxans aus (LAZAROW).

Dieser Körper hat sich als ein außerordentlich einfaches Mittel zur Erzeugung von D. m. erwiesen. Beziehungen zur menschlichen Form bestehen höchstwahrscheinlich nicht. Weder wurden hier sichere Mengen von Alloxan gefaßt, noch sind in der Regel die Inselzellenschädigungen in beiden Fällen die gleichen oder sehr ähnlichen.

Von einzelnen Autoren ist auf Anregung von BRUNSCHWIG Alloxan zur Behandlung des menschlichen Hyperinsulinismus herangezogen worden, doch hat sich diese Therapie wegen ihrer toxischen Eigenschaften für die Leber nicht bewährt. WILDER hat sogar Todesfälle mitgeteilt. (Näheres im Kapitel Insulinome.)

d) Der kontrainsulär hormonale Diabetes

In diesem Kapitel sollen die Formen von experimentellem D. m. kurz beschrieben werden, die durch Injektion von Inkreten, die gegenüber dem Insulin antagonistisch wirken, wie diejenigen von Nebennieren, Schilddrüse und Hypophysenvorderlappen (vgl. auch dazu das Kapitel Kohlenhydratstoffwechsel und innere Sekretion) erzeugt werden können.

Am längsten bekannt ist der Einfluß des *Adrenalins*, des Wirkstoffs des Nebennierenmarks. Seine glykosurische Wirkung wurde schon 1901 von F. BLUM entdeckt. Eine subcutane Injektion von $^1/_4$—1 mg Adrenalin oder Suprarenin erhöht

beim gesunden Menschen den Blutzucker um 50—100%, während zum Auslösen von Glykosurien meist größere Mengen erforderlich sind. Die Wirkung ist sehr flüchtig und in etwa 1 Std. abgelaufen. Sie beruht auf einer gesteigerten Glykogenolyse infolge Aktivierung der Phosphorylase in der Leber.

Es ist bisher nie gelungen, auch nicht durch Dauerinfusionen, einen D. m. beim gesunden Tiere mit Adrenalin zu erzeugen, anscheinend auch nicht beim partiell pankreasektomierten.

Das gleiche gilt für das im gleichen Sinne wirkende Glucagon (H.-G.-Faktor) des 2. von den α-Zellen des Inselsystems gelieferten Wirkstoffs, der gleichfalls durch Aktivierung einer Phosphorylase in der Leber Glykogenolyse macht (Zus. bei Elrick u. Staub).

Daß von der *Schilddrüse* und *ihren Inkreten* aus ein D. m. erzeugt werden kann, ist schon seit den Zeiten von Basedow bekannt. Die nach ihm benannte Krankheit, der Hyperthyreoidismus, geht nach Wilder in 14% der Fälle mit D. m. einher.

Das wirksame Inkret der Schilddrüse, das Thyroxin, bringt das Leberglykogen zum Schwinden und führt zu einer Überfunktion des schließlich erlahmenden Inselapparates und schließlich bei langdauernder *Verabreichung zu einem zu*nächst passageren, dann permanenten sogenannten metathyreoidalen D. m. (Houssay u. Mitarb.).

Daß auch von der Hypophyse ein D. m. herbeigeführt werden kann, ist erst 1931 seit den grundlegenden Arbeiten von Houssay, Biasotti und ihren Nachfolgern bekannt. Injektion alkalischer Hypophysenvorderlappenextrakte führt nicht nur bei Tieren, sondern auch beim Menschen zu einem zunächst temporären sogenannten ideohypophysären und schließlich bei wochenlang fortgesetzter Verabreichung bei Tieren zu einem permanenten irreversiblen metahypophysären D. m. (Young) mit Degeneration der β-Zellen.

An dieser diabetogenen Wirkung sind der Hauptsache nach, wenn nicht ausschließlich, 2 Hormone des Hypophysenvorderlappens beteiligt: das Wachstumshormon (STH) und das adenotrope Hormon (ACTH). Beide wirken auch für sich allein diabetogen, das letztere über die Nebennierenrinde.

Von dieser kann aber auch primär ein D. m. hervorgerufen werden, wie schon lange aus der Klinik bestimmter Nebennierenrindentumoren (Phäochromocytome, bestimmte Hypernephrome) bekannt ist, die häufig mit Glykosurie und seltener mit echtem D. m. einhergehen. Die wirksamen Substanzen sind die Glykosteroide Cortison, Corticosteron, Dehydrocorticosteron und Oxycorticosteron. Sie alle, besonders das Cortison (compound E) wirken durch Steigerung der Glykoneogenie in der Leber und Herabsetzung der Insulinwirksamkeit zunächst vorübergehend, dann bei stärkerer und langdauernder Einwirkung *permanent diabetogen. Steroiddiabetes, der auch beim Menschen z. B. bei dem M. Cushing* spontan vorkommt.

e) SH-Mangeldiabetes

Eine 5. Form experimentell erzeugten D. m. möchte ich SH-Mangeldiabetes benennen, d. h. einen D. m. durch Fehlen der für den Aufbau der wichtigsten Enzyme (Mercaptoenzyme) notwendigen *Sulfhydryl-Thiolstoffe*. Dazu gehören Bal, Glutathion, Cystein, Methylthiouracil, Thiomilch und Thioapfelsäure und ähnliche Thiostoffe. Sie wirken blutzuckersenkend, leberglykogenbildend und dadurch antidiabetisch. Im Organismus *selbst kommen wohl* nur Cystein und Glutathion in Betracht. Fehlen sie oder sind sie nur in ungenügender Menge vorhanden, was durch geeignete Mangeldiät herbeigeführt werden kann, so können die Mercaptoenzyme nicht mehr in *genügender Menge gebildet* werden und es kommt zur Glykosurie, wenn es auch meines Wissens bisher noch nicht gelungen ist, durch langdauernden völligen Mangel von Cystein und

Glutathion einen echten irreversiblen D m mit Inselschadigungen herbeizufuhren In diese Gruppe gehort indirekt auch der von GRIFFITHS behauptete allerdings noch umstrittene Harnsaurediabetes Angeblich ist er dadurch bedingt daß die Verarmung des Organismus an SH Gruppe eine gesteigerte Empfindlichkeit nicht nur gegenuber Alloxan sondern auch gegenuber Harnsaure dessen Harnstoff derivat besitzt

f) Experimenteller Diabetes durch verschiedene toxische Substanzen

In dieser Gruppe seien eine Reihe von toxischen Substanzen zusammengefaßt denen gemeinsam ist daß sie durch direkte Wirkung auf den Inselapparat diesen erschopfen und schließlich die β Zellen zur Degeneration mit anschließendem D m bringen Die wichtigste derartige Substanz das Alloxan wurde schon oben ge sondert besprochen Weitere Substanzen sind Dialursaure Barbitursaure Hydro ascorbinsaure Ninhydrin Isatin Xanthuronsaure und ahnliche Substanzen Chemisch besitzen sie samtlich die Struktur cyclisch gebauter Dicarbonylver bindungen

Die Aufzahlung ist sicher nicht vollzahlig da anzunehmen ist daß in Zukunft noch ahnliche weitere derartige Stoffe mit diabetogener Wirkung gefunden werden Schließlich sei erwahnt daß es noch eine andere große Reihe chemischer Sub stanzen gibt die bei hoher Dosierung und empfindlichen Organismen Hyper glykamie und Glykosurie hervorrufen konnen Dazu gehoren amtliche Narcotica außer dem rasch verbrennenden Alkohol ferner Strychnin Coffein Chrom Quecksilber und Uranverbindungen (Lit bei NEUMANN) Die Erzeugung eines permanenten D m scheint allerdings mit diesen Stoffen nicht moglich zu sein

g) Der zentralnervöse Diabetes

Seit der beruhmten Piqure von CLAUDE BERNARD (18.5) ist es bekannt daß auch vom Zentralne vensystem aus eine Glykosurie erzeugt werden kann CLAUDE BERNARD traf mit seinem Zuckerstich am Boden des 4 Ventrikels zwar nicht ein Zentrum wohl aber abfuhrende Bahnen die auf dem Wege uber den Sympathicus und die Splanchnici zu den Nebennieren fuhren und dort eine Adrenalinaus schuttung hervorrufen so daß hier im Endeffekt eine Adrenalinglykosurie vor liegt

Literatur

ALLEN F M Glykosurie and Diabetes Boston 1913

BAILEY C C and BAILEY J Amer Med Assoc 1 116. (1943) — BAILEY C C Alloxan diabete Vitam a horm 36. (1949) — BERNARD CLAUDE Leçons de la physiologie experimentale 1.1 Paris 18 . — BLUM F Dtsch Arch klin Med 1 146 (1901) — BOUCHARDAT A Du diabète sucré Mémoir d l academ de médecin Paris 18.1 — BRUNSCHWIG A and others J Amer Med Assoc 1 4 .1 (1944)

CAWLEY T London Med J . 286 (1888)

DUNN J S H L SHEEHAN and N G B McLETCHIE Lancet 1943 484

ELRICK H u A STAUB Dtsch med Wschr 19 6 210.

ENDERLEN H H GLATZEL u PU Arch exper Path u Pharmakol 139 0 (19 9)

FALTA W GROTE u STAHELIN Hofm Beitr 10 19. (1907) — FROMELT Klin Wschr 1938 404

GOLDNER M and C GOMORI Endocrinology (Springfield Ill) 33 297 (1943) — GRIFFITHS J of Biol Chem 1.. 8 3 (1948) 184 289 (1950)

HÄUSSLER Arch exper Path u Pharmakol 1.3 130 (1930) — HOUSSAY B A u A BIASOTTI Pflugers Arch 2. 664 (1931) — HOUSSAY A and others J Amer Med Assoc 1 9 14. (194.) — Science (Lancaster Pa) 10 197 (194.) — HOUSSAY B A Vitam and Horm 4 187 (1946)

JACOBS Proc Soc Exper Biol a Med 3. 407 (193)

McKEE F M and W B HAWKINS Phlorizinglykosurie Physiologic Rev 23 2.. (1945)

LANCEREAUX E Bull de l academ de médecine II ser tome VI p 46 Paris 1877 — LAZAROW A Proc Soc Exper Biol a Med 61 441 (1946) — Proc Amer Diab Assoc

0 3 (1949) — LEECH and BAILEY J of Biol Chem 15. 525 (194.) — LONDON F S and others Lit bei MCKEE and HAWKINS — LUNDSGAARD Biochem Z 264 221 (1933) 3 514 (1934)
MERING J v 3 Tag d Dtsch Ges f inn Med Verh S 185 (1880) — MERING J v u O MINKOWSKI Zbl klin Med 393 (1889) — Arch exper Path u Pharmakol 26 371 (1889)
NEUMANN Toxikologie Hdb d inn Med 4 Aufl Bd VI Druck (1957)
OBERDISSE K u W TONNIS Die Tumoren im Sellagebiet Erg d inn Med u Kl 1953 und als Monographie Berlin Gottingen Heidelberg J Springer 1953 — OGILVIE R F Vitam and Hormon 10 183 (1952)
POULSSON L Z exper Med 71 577 (1933)
PARSON S W Endocrinol 23 175 (1938)
SANDMEYER Z Biol 31 N F 13 (1891) — STRIECK F Z exper Med 104 232 (1938)
WIENER H Arch exper Path u Pharmakol 42 375 (1899) — WILDER R M Arch int Med 38 236 (1926) — Proc Amer Diab Assoc 6 389 (1946)
YOUNG F G Brit Med J 715 (1944) 1167 (1951) — Biochemic J 39 51 (1945) — Proc Amer Diab Assoc 10 11 (1950)

3 Spontane nichtdiabetische Glykosurien und Hyperglykämien beim Menschen

Nicht jede Hyperglykämie und Glykosurie beim Menschen ist diabetischer Natur wenn sie auch in dieser Richtung stets verdächtig sind

Es gibt sehr zu denken daß von 1946 Kranken von JOSLIN u Mitarb [9 Aufl S 253 und 718 (1952)] mit zeitweiser Zuckerausscheidung der Jahre 1900 bis 1935 193 = 9 9% einen manifesten D m bekamen

Das Hauptmerkmal nicht diabetischer Hyperglykämien und Glykosurien ist ihr transitorischer Charakter nur die renale Glykosurie (D renalis) mit erniedrigtem Blutzucker macht hier eine Ausnahme

BLOTNER u HYDE fanden bei einer Massenuntersuchung von 45650 jungen Menschen hinsichtlich ihrer Wehrfähigkeit in 0 8% der Fälle eine Glykosurie In 108 Fällen lag ein echter D m vor in 126 eine transitorische Glykosurie und in 33 eine renale Glykosurie

Bei einer großen *Enquete des Diabetes Detection Komitees* der American Diabetes Association (1949) die viele Zehntausende von Menschen umfaßte schwankte die Zahl der Glykosuriker zwischen 1 2—4 3% (WATSON BLOTNER MCBRYDE u Mitarb)

Für die Gesamtbevölkerung der USA berechnete MARBLE (Zi in Treatment of Diabetes (1952)] 3 5—4 0% Glykosuriker davon etwa die *Hälfte echte Zuckerkranke*

Hauptursachen dieser nicht diabetischen Hyperglykämien und Glykosurien sind

1 abnorm große orale Zuckerzufuhr
2 renaler Diabetes
3 extra pankreatische innersekretorische Krankheiten
4 zentralnervöse Störungen
5 Leber Nieren Herz und Tumorkrankheiten
6 Infektionen besonders mit Fieber
7 Aufnahme toxisch wirkender Pharmaka

1 Die alimentäre Glucosurie ist physiologisch Jede Zuckerart die im Blute kreist hat einen gewissen Schwellenwert jenseits dessen der Zucker im Harne erscheint Die Mengen sind bei den einzelnen Zuckerarten etwas verschieden Sie liegen

für Traubenzucker bei etwa	150—180 g
Fruchtzucker	120—150 g
Rohrzucker	150—200 g
Milchzucker	120 g

Voraussetzung sind Darreichung in kurzer Zeit und normale Darmresorption In dies Gebiet gehort auch so paradox es auch klingen mag der zuerst von F HOFMEISTER beschriebene Hungerdiabetes richtiger wohl als Hungerglucosurie zu benennen Er tritt dann ein wenn nach langerem Hunger oder langer hochgradiger Unterernahrung besonders mit Kh auf einmal wieder große Mengen von Kh genossen werden Die Glucosurie kann bis zu 4% betragen verschwindet aber in der Regel in den ersten Tagen Ursache ist eine plotzliche Überbelastung des im Hunger stark inaktivierten Inselapparates wie sie auch nach den schweren Hunger und Unterernahrungsjahren in den letzten Kriegs und Nachkriegsjahren beider Weltkriege in der sprunghaften Zunahme des D m besonders in Deutschland in die Erscheinung trat

In das gleiche Gebiet gehort wahrscheinlich auch der zuerst von HOPPE SEYLER beschriebene sogenannte Vagantendiabetes besser Vagantenglucosurie genannt bei Landstreichern Dabei durften aber auch Alkohol und Leberschadigungen eine Rolle spielen

2 Hinsichtlich Vorkommen und Wesen der sogenannten renalen Glucosurie sei auf das Kapitel Diagnose des D m und renaler Diabetes verwiesen

3 Nicht nur das Pankreas mit seiner inneren Sekretion (Insulin und Glucagon) sondern auch fast alle anderen Inkretdrusen greifen in den Kh Stoffwechsel ein und zwar in einer insulinantagonistischen Weise Seite 555 ist dies naher geschildert (vgl dazu auch die Darstellung von J KUHNAU (Z) und mein Referat auf der 59 Tagung der deutschen Gesellschaft fur innere Medizin (1951)

Diese Inkretdrusen sind Schilddru e Hypophysenvorderlappen und Nebennieren Sie machen im allgemeinen ihren glykosurischen Einfluß nur dann geltend wenn ihre Inkrete in ubernormaler Menge ins Blut ubertreten und der kompensierende Inselapparat dadurch zu sehr uberlastet wird Die hier in Betracht kommenden Krankheiten sind bei der Schilddruse die Thyreotoxikosen beim Hypophysenvorderlappen die Akromegalie und der M Cushing bei den Nebennieren Marktumoren (Phaiochromocytome) sowie Tumoren und Hyperplasien der Nebennierenrinde

Die Thyreotoxikosen die Überfunktionskrankheiten der Schilddruse gehen nach JOSLIN u LAHEY in 28—39% mit einer Glykosurie einher am haufigsten der Vollbasedow vor allem der primare

Noch haufiger ist die Hyperglykamie nach Belastungen (Lit bei ANDERSON u MEANS) GOLDBERG u LUFT finden bei dieser Gruppe sogar in 90% eine Herabsetzung der Kh Toleranz Bei den beiden Hypophysenvorderlappen Erkrankungen Akromegalie und M Cushing sind die Prozentzahlen der Glucosurie ahnlich hoch Die Angaben schwanken zwischen 25—40% (DAVIDOFF u CUSHING COLWELL COGGESHALL u FOOT u a) In etwa der Halfte handelt es sich um echten D m

Samtliche Überfunktionskrankheiten der Nebennieren konnen zu einer Hyperglykamie und Glucosurie fuhren Meist ist sie periodisch wie beim Phaeochromocytom und beim Hypernephrom In seltenen Fallen kommt es auch zum echten D m (Lit und eigene Beobachtungen bei LOHMANN) Auch Injektionen samtlicher Hormone der Nebenniere machen bei geeigneter hoher Dosierung Glykosurien in geringerem Grade diejenigen des Nebennierenmarkes (Adrenalin und Noradrenalin) in starkerem Grade die Glucosteroide der Rinde wie Cortison Corticosteron Dehydrocorticosteron und Oxycorticosteron sowie das die Rinde stimulierende ACTH das adrenocorticotrope Inkret des Hypophysenvorderlappen

Überproduktion der Geschlechtsdru en oder Injektion entsprechender Praparate rufen keine Glykosurie hervor Wohl aber fuhrt die Schwangerschaft trotz ihrer Herabsetzung der Inkretsekretion in 5 4—13 6% der Falle (WILLIAMS u

Mitarb) bei Zuckerbelastung sogar in 20—80% (FRANK u NOTHMANN PICHARDSON u BITTER u a) zu einer Glucosurie und zwar ohne Hyperglykamie was fur ihre renale Genese spricht In den letzten Schwangerschaftsmonaten mit einsetzender Milchsekretion tritt zur Glucose oft Lactose in den Harn uber

4 Auch Erkrankungen des Gehirns jeder Art konnen mit Hyperglykamien und Glucosurien einhergehen (vgl die zusammenfassenden Darstellungen von GAGEL BODECHTEL OBERDISSE TONNIS sowie die entsprechenden Abschnitte in Bd V des Handb der inneren Medizin 4 Aufl)

Selbst eine Lufteinblasung zwecks Encephalographie kann dazu fuhren (MADEP u a) Den gleichen Effekt konnen auch psychische Storungen haben ins besondere schwere Psychosen depressiver Art Epilepsien vereinzelt sogar schwere Neurosen

Ebenso findet sich gar nicht so selten eine meist vorubergehende Verschlechterung des D m bei sehr schweren seelischen Belastungen Daß man sogar durch Suggestion des Trinkens eines sußen Getrankes eine Blutzuckersteigerung herbeifuhren kann haben Hypnoseversuche von KRAUSE gezeigt

5 Nieren und Circulationskrankheiten insbesondere auch die Arteriosklerose fuhren im allgemeinen nur dann zu einer Hyperglykamie oder Glucosurie wenn Nierengefaße oder Nierenparenchym erkrankt sind In das Gebiet gehort wohl auch das Absinken der Zuckertoleranz und die Neigung zu Hyperglykamien im hoheren Alter

Eine Sonderform stellt die merkwurdige genetisch noch nicht befriedigend geklarte Hyperglykamie und Glucosurie bei manchen Fallen von schwerem Myocardinfarkt dar Sie ist hier nicht isoliert sondern geht mit Fieber Leukocytose und Senkungsbeschleunigung der Erythrocyten einher fast wie bei einem akuten Infekt

Auch bei Kranken mit malignen Tumoren auch außerhalb der Nieren werden Hyperglykamien und Glucosurien beobachtet (vgl die Studie von A MARBLE Diabetes und Krebs) Die Genese ist hier erst recht ratselhaft

Hinsichtlich der Storungen des Kh Haushaltes bei Lebererkrankungen sei auf das spatere Kapitel Lebererkrankungen in der Klinik des D m verwiesen

6 Daß bei Infektionskrankheiten mit und ohne Fieber transitorische Hyperglykamien und etwas seltener auch Glucosurien vorkommen haben ROLLY u OPPERMANN (1913) sowie FREUND u MARCHAND (1916) festgestellt und spatere Autoren haben es immer wieder bestatigt Werden derartige Kranke mit 100 g Glucose belastet so kommt es sogar nach WILLIAMS u DICK (108 Falle) in 41% zu einer Glucosurie Besonders scheint dazu die Meningitis zu neigen (FEDERER FERGUSON u BARR)

Die Ursache dieser Kh Stoffwechselstorungen ist wahrscheinlich ein zentral nervoser Reiz des Fiebers bzw des infektmachenden Agens auf die zentralnervosen Regulationszentren im Hypothalamus und auf die Leber die nach SCHUT sehr rasch und weitgehend ihr Glykogen verliert wobei es noch unentschieden ist ob dieser hepatische Angriff direkt oder indirekt uber den N splanchnicus sich vollzieht Nur in sehr seltenen Fallen kann die transitorische Hyperglykamie und Glucosurie in einen permanenten D m ubergehen

7 Die letzte Gruppe umfaßt die Schadigungen des Kh Stoffwechsels durch toxisch wirkende Pharmaka an der Spitze das Phlorrhizin und das Alloxan Im vorigen Kap S 579 sind diese Dinge bereits besprochen

Angriffspunkte fur die hier beobachteten Schadigungen sind vermutlich Zentralnervensystem Leber und Nieren (Albuminurie und Tubulinekrosen) Auch mit Sauren und hypertonischen Kochsalzlosungen intravenos gegeben lassen sich Hyperglykamien und in sehr seltenen Fallen auch Glucosurien erzeugen Auch beim Menschen kommt das gelegentlich vor

Anhangsweise sei noch erwahnt daß auch nach sehr großen Aderlassen vereinzelt Hyperglykamien beschrieben sind die wahrscheinlich durch plotzliche Storungen des Gewebsstoffwechsels infolge plotzlichen Flussigkeitsentzuges bedingt sind

Alle die genannten Schadigungen sind beim Menschen transitorischer Natur und klingen bei Beseitigung ihrer Ursache ab Eine Einschrankung der Kh Zufuhr auf 100—150 g in den ersten Tagen tragt zur raschen Normalisierung bei

Literatur

ANDERSON Studies on bloodsugar and glycosuria in exophthalmic goiter Kopenhagen Levin u Munksgaard 1933

BLOTNER H and HYDE New England J Med 9 885 (1943) — J Amer Med Assoc 131 1109 (1946) — BODECHTEL G Zur Klinik des vegetativen Nervensystems Ref auf der 54 Tg d Dtsch Ges f innere Med Verh S 5 (1948) — MCBRYDE W H J Missouri Med Assoc 41 7 6 (1949)

COGGESHALL and H ROOT Endocrinology (Springfield Ill) 26 1 (1940) — COLWELL A P Medicine (Baltimore) 6 1 (1927)

DAVIDOFF L M and H CUSHING Arch Int Med 39 751 (1927) — Diabetes Detection Proc Amer Diab Assoc 10 6 (1950)

FEDERER New England J Med 33 342 (1945) — FERGUSON and BARR Ann Int Med 1 173 (1944) — FRANK E u M NOTHMANN Munch med Wschr 1920 1433 — FREUND H u F MARCHAND Arch exper Path u Pharmakol 6 (1916)

GAGEL O Bau und Leistung des vegetativen Nervensystems Ref auf der 54 Tg d Dtsch Ges f inn M d Verh S 12 (1948) — GOLDBERG u LUFT Acta med scand (Stockh) 135 1 (1949)

HOFMEISETR F Arch exper Path u Pharmakol 25 (1889) — HOPPE SEYLER H zit bei B NAUNYN (Z) Aufl S 213 (1906)

JOSLIN E P and LAHEY Ann Surg 100 6 9 (1934)

KRAUSE H Z klin Med 1 1 563 (1932)

LOHMANN W Dtsch med Wschr 19 0 138

MADER Klin Wschr 193 676 — MARBLE A New England J Med 211 339 (1934) — MEANS H H The thyroid and its diseases 2 Aufl Philadelphia London Montreal Lippincott 1948

OBERDISSE K u W TONNIS Die Tumoren im Sellagebiet Erg inn Med 1953

RICHARDSON and BITTER Amer J Obstetr 4 36 (193) — ROLLY F u OPPERMANN Biochem Z 18 60 (1913)

SCHUT Beitr Klin Tbk 3 75 (1915)

WATSON C Endocrinology (Springfield Ill) 25 845 (1939) — WILLIAMS Boston Med a Surg J 19 163 (1905) — WILLIAMS and WELLS Quart J Med 493 (19 9) — WILLIAMS and DICK Ann Int Med 9 801 (193)

4 Ausscheidung harnfremder Kohlenhydrate im Urin

Außer der Glucose treten im Harn unter besonderen Verhaltnissen auch andere Zuckerarten auf Es sind dies Lactose Sucrose Pentosen und vielleicht Heptose

a) Die Lactosurie

Bei schwangeren Frauen beobachtete schon 1850 BLOT das Auftreten eines Disaccharides das 27 Jahre spater HOFMEISTER u KALTENBACH als Lactose identifizierten Dieser Zucker dreht wie Glucose die Ebene des polarisierten Lichtes nach rechts vergart aber nicht was differentialdiagnostisch sehr wichtig ist

Der Nachweis geschieht am besten durch die Schleimsaureprobe (weißer Niederschlag des Harns nach Kochen und Eindickung mit konzentrierter Salpetersaure und Abkuhlung im Eisschrank) Die Schleimsaure hat einen Schmelzpunkt von 215 C

Bei der Lactosurie handelt es sich um einen physiologischen harmlosen Vorgang in den letzten Schwangerschaftsmonaten und in der Stillzeit wenn Milchzucker aus den Milchdrusen in denen er gebildet wird ins Blut ubertritt was gehauft

bei Milchstauungen besonders beim Abstillen in die Erscheinung tritt Er kann parenteral nicht in seine beiden Komponente Glucose und Galaktose gespalten werden und hat zudem einen niedrigen Nierenschwellenwert so daß er leicht in den Urin ubergeht Lactosurie findet sich in 5 4—13 6% bei schwangeren Frauen stets in geringen Mengen selten uber 20 g pro die meist in Verbindungen mit sehr kleinen Mengen von Glucose Bei Belastung mit 100 g Glucose kommt es fast stets dazu und zwar ohne Hyperglykamie (Lit bei WATKINS)

b) Galaktosurie

Galaktose (Chemisches siehe S 547) tritt spontan nur sehr selten in den Harn uber REUSS (1905) war wohl der erste der dies beschrieb SCHPEIBER (1953) HUDSON u Mitarb sowie FOX u Mitarb FLURY u BERGER u a haben neuer dings behauptet daß Galaktosurie bei Sauglingen und Kleinkindern ein leben *bedrohendes Leiden sei das mit Fieber und schweren Leberschadigungen einher* geht und ohne Behandlung mit vollig milchfreier Diat todlich enden kann Galaktosurie kommt auch bei schweren Leberschadigungen und im Fieber spontan vor Normalerweise wird der Nahrungsmilchzucker in Glucose und Galaktose im Darm gespalten und nach Resorption in der Leber zu Glykogen synthetisiert sofern die Leber intakt ist Bei Leberschadigungen kann es besonders bei Kindern bei sehr reichlicher Milchnahrung zu einer Galaktosurie kommen (GOPPERT) Belastung mit 40—50 g Galaktose dient als Leberfunktionsprobe Werte uber 3 g in 5 Std sprechen fur Schadigungen dieses Organs

Manchmal kommt es bei Kindern und vereinzelt auch bei Erwachsenen zu paroxysmalen Ausscheidungen dieses Zuckers BANSI MASON u TURNER NORMAN u FOSHEYER u a haben solche Falle beschrieben BRUCK u RAPOPORT nehmen eine Storung im Fermentsystem der Leber an welche die Umwandlung von Galaktose in Glykogen verhindert *vielleicht durch Fehlen oder Mangel der spezifischen* Galaktokinase Der Diabetiker vermag Galaktose bei intakter Leber fast in normalem Umfange zu verwerten und sie wirkt auch (Lit siehe KUHNAU) hier antiketogen (REE SCHWARZMANN) (Lit bei v LEDEBUR [Z_{II}])

Nach FRANK u NOTHMANN druckt hohe Galaktosekonzentration im Blute die Blutglucose auf 13 mg % herab ohne hypoglykamische Erscheinungen zu machen was fur das von PEINER u SILVELL beschriebene Substitutionsphanomen spricht

c) Fructosurie (Lavulosurie)

Das Auftreten von linksdrehendem Zucker im Harn beschrieb 1884 zuerst SEEGEN STROUSSE u FRIEDMAN und viele andere bestatigten es

Das spontane Vorkommen bei Nichtdiabetikern ist ungeheuer selten Bis 1937 vermochte BLATHERWICK aus der Weltliteratur nur 34 Falle zusammenzustellen zu denen *in den letzten beiden Dezennien noch* etwa ein weiteres Dutzend hinzu kommt E FRANK sprach (1932) von einem Laevulosediabetes

JOSLIN und seine Schuler (Z_I) sahen in ihrem ungeheuren Material von etwa 45000 Fallen von Diabetikern Fructosurie nur 4 mal (MARBLE u SMITH) und nur bei Juden

In mehreren Fallen handelte es sich um Geschwister so daß anscheinend here ditare und rassische Verhaltnisse eine Rolle spielen (BLATHERWICK u a) Fructosebelastung verstarkt die Fructosurie so daß NEUBAUER 15—17% Lavulose im Harn wiederfand Die Glucosebelastungskurve ist dabei stets normal Die Nieren schwelle ist fur diesen Zucker der angeblich *im Blute* langer kreist als Glucose nach SOISALO herabgesetzt aber die Hauptstorung liegt zweifellos in der Leber die normalerweise mit der Fructokinase Phosphorfructokinase und anderen Fermenten die Umwandlung in Glykogen vornimmt

An welcher Stelle des Fermentsystems bei der Fructosurie die Störung liegt, ist vorläufig noch unbekannt.

Eine intakte Leber vermag bei Belastungen Fructose gut zu verarbeiten, so daß auch dieser Zucker zur Funktionsprüfung der Leber herangezogen wurde (H. Strauss).

Der Nachweis der Fructose im Harn ist leicht, da dieser Zucker reduziert und vergärt, aber die Ebene des polarisierten Lichtes doppelt so stark nach links wie die Dextrose nach rechts dreht. Seliwanoff hat eine besondere Probe mit Resorcin zum qualitativen Nachweis angegeben.

Die Fructosurie ist harmlos und bedarf keiner Behandlung. Sie kann herabgesetzt werden durch Fortlassen fructosehaltiger Nahrungsmittel, wie Honig, Kunsthonig und Obst, aber auch dann verschwindet sie nicht ganz. Merkwürdigerweise wirken auch Leberpräparate, vor allem B 12 (Cytobion) herabsetzend.

Bemerkenswert ist weiter, daß die Fructosurie ähnlich wie die Galaktosurie mit erniedrigten Glykämiewerten einhergeht.

Eine Sonderfrage ist das gleichzeitige Vorkommen von Fructose neben Glucose beim Diabetiker. Sie wurde von F. Umber (Zi), der geradezu von einer diabetischen Fructoglucosurie sprach, bejaht, von Borchardt, Lichtwitz (Z) u. a. verneint. slin (Zi) fand in seinem gewaltigen Diabetikerkrankengut nur einmal das Zusammentreffen dieser beiden Zucker im Harn. In diesem Falle handelte es sich um n leichten D. m. bei einer jungen Jüdin, die 7 Jahre später an Lebercirrhose b, so daß die Möglichkeit einer schon länger bestehenden Leberschädigung ag.

Eine Fehlerquelle in der Beurteilung bei schwach alkalischem Urin deckten schon 1895 Lobry de Bruyn u. v. Eckenstein auf. Sie fanden, daß in diesem Milieu z. B. bei Cystitis Fructose spontan in Glucose sich umlagern kann.

Therapeutisch ist wichtig, daß Fructose sowohl bei oraler als auch bei intravenöser Zufuhr viel rascher und vollständiger zu Leberglykogen und Muskelglykogen aufgebaut wird als Glucose.

Schon Minkowski wies nach, daß beim Zuckerkranken Fructose im Gegensatz zu Glucose fast restlos zur Glykogensynthese und Energielieferung verwandt wird, während die normale Leber Fructose rasch in Glucose umwandelt, was die diabetische Leber anscheinend wegen Mangel der dazu nötigen Fermente nicht vermag. (Zusammenfassendes bei K. Stuhlfauth und Olgen.)

d) Die Sucrosurie

Der Übertritt von Rohrzucker bei zuckerfreier Nahrung ist meines Wissens bisher nur zweimal beschrieben worden, und zwar von Hoesch (1934) und Elmer Krasowska-Platzeck (1939). Diese Anomalie geht mit außerordentlich hohen spezifischen Gewichten einher (1070—1145), was zur Entdeckung der Störung führte.

Rohrzucker reduziert die Fehlingsche Lösung. Es ist vorläufig noch unklar, wie und wo das Disaccharid im Körper aufgebaut wird, wenn es bei vollkommen zuckerfreier Nahrung im Harn erscheint und bei parenteraler Darreichung stets quantitativ wieder ausgeschieden wird. Es scheint mir daher diesen Beobachtungen gegenüber eine gewisse Skepsis am Platze zu sein.

e) Pentosurie

Der fünfgliedrige Zucker Pentose, der physiologisch in den Nucleinsäuren enthalten ist, tritt sehr selten als chronische essentielle Störung in den Harn über. Salkowski und Jastrowitz haben sie 1884 zuerst beschrieben. Derivaux fand

bis 1943 nur 163 Falle in der Weltliteratur Bei Lebensversicherungsuntersuchungen von 62000 Menschen waren es nur 12 Falle (MARGOLIS BLATHERWICK) bei JOSLIN und seinen Mitarbeitern nur 10 (MARBLE) Bei systematischen Massenuntersuchungen von New Yorker Studenten beobachtete LASKER die Anomalie 175mal Stets handelte es sich um l (+) — Xyloketose Zum Nachweis dient die Orcinprobe von TOLLENS BIAL (Rotviolett dann Grunfarbung bei stark eingedampfter salzsaurehaltiger Losung) Pentosen reduzieren nach langerem Kochen vergaren aber nicht (LEVENE und LA FORGE) Sehr selten ist das Vorkommen von Arabinose Die Pentosurie ist ausgesprochen erblich nach LASKER recessiv nach SCHULTZ dominant Betroffen sind fast ausschließlich Juden und zwar vorwiegend Manner

In einer Familie konnten von SCHULTZ 4 Falle in der weiteren Verwandtschaft 5 Falle von renaler Glucosurie und 1 Fall von Schwangerschaftsglucosurie festgestellt werden In anderen Pentosurikerfamilien wurden auch Falle von D m gefunden Sehr selten kommt beides kombiniert vor JOSLIN u Mitarb verfugen uber einen derartigen Fall bei einer 18jahrigen Judin Übergange sind meines Wissens nie beschrieben worden

ENKLEWITZ u LASKER sahen in der Glucuronsaure die Muttersubstanz der Xylose da Futterung dieser Saure die Xylosemenge im Harn stark vermehrte wobei die Umwandlung in den Nieren vor sich gehen soll Diese angeblichen Zusammenhange sind aber noch unbewiesen und mir unwahrscheinlich Sicher erscheint daß bei einer anderen Pentose der Ribose der Zellnucleinen die Umwandlung von der 6 Phosphogluconsaure uber die 3 Keto 6 phosphogluconsaure und 5 Ribulose Phosphat zum 5 Ribose Phosphat fuhrt

Aber gerade die Ribose erscheint nicht im Harn des chronischen Pentosurikers und es ist bisher meines Wissens unbekannt ob fur die Xylose ein ahnlicher Entstehungsmodus wie fur die Ribose gilt ALEXANDER CAMMIDGE HOWARD u v NOORDEN (Z) behaupteten daß Leber und Darmstorungen eine Pentosurie herbeifuhren konnen Angesichts des konstitutionellen Charakters der Erkrankung konnten solche Erkrankungen aber hochsten die Rolle eines auslosenden Faktors spielen

Die spontane Pentosurie ist eine durchaus harmlose Anomalie die allerdings nie verschwindet aber ihren Trager auch nie hinsichtlich Gesundheit und Leistungsfahigkeit belastet Eine Therapie ist daher auch nicht notig In manchen Fallen soll Fortlassen der Haupttrager von Pentosen und derenPolymerisationsprodukten der Pentosane namlich von Obst und Gemuse die Große der Pentosenausscheidung herabsetzen

Von der spontanen konstitutionellen Pentosurie ist die *alimentare* Form zu unterscheiden Die kleinen in vegetabilischen Nahrungsmitteln stets vorhandenen Mengen von Pentosen und vor allem von Pentosanen werden im intermediaren Stoffwechsel stets verbrannt oder anderwertig verwertet so daß sie nie im Harn erscheinen Belastet man aber wie GRAFE u REINWEIN es taten den Organismus mit großeren Mengen von Xylose (30—50 g) so gehen davon etwa 30—40% in den Harn uber Der Rest wird verbrannt und zwar nicht nur beim Gesunden sondern auch was therapeutisch wichtig ist, beim Diabetiker Dafur sprechen die Erhohung des respiratorischen Quotienten $\frac{CO_2}{O}$ sowie die ausgesprochene spezifisch dynamische Wirkung auch beim Zuckerkranken Obwohl die Xylose ein Stimulans fur die Insulinproduktion ist wie Injektionen in die A pancreaticoduodenalis von GRAFE u MEYTHALER zeigten kommt es auch beim schwersten Diabetiker nie zu einer Steigerung der Glucosurie Hinsichtlich der therapeutischen Bedeutung der Pentosen bei Diabetikern sei auf das entsprechende Kapitel der Therapie verwiesen

f) Heptosurie

Rosenberger fand 1906 im Kosselschen Laboratorium einmal einen 7 gliedrigen Zucker Da später meines Wissens niemals mehr ein ähnlicher Befund veröffentlicht ist so liegt der Verdacht eines Irrtums nahe obwohl die Autorität von A Kossel dahinter stand

Erwähnt sei daß sowohl im Organismus von Pflanzen als von Tieren (Leber und Erythrocyten) frei oder als Phosphorsäureverbindung im intermediären oxydativen Kh Stoffwechsel eine Heptose auftritt und zwar die Ketose d Sedoheptulose (Nordahl Horecker u Mitarb

Im Urin des Menschen ist sie allerdings meines Wissens nie gefunden anscheinend auch nie gesucht worden

Literatur

Alexander Verh dtsch Ges inn Med S 5 2 (1914)

Bansi W Klin Wschr 193 _1 — Blot zit bei Hofmeister — Blatherwick N P Practitioness Library New York Appeton Century 1937 — Borchardt zit Lichtwitz (Z) — Bruck M and Rapoport Amer J Dis Childr 0 (1945)

Cammidge and Howard Brit Med J 7_7 (19 0)

Derivaux South Med J 36 587 (1943)

Elmer Krasowska u Plazeck Acta med scand (Stockh) 101 (1939) — Enklewitz and Lasker J Amer Med Assoc 10_ 9 8 (193_)

Flury M et H Berger J Génét humaine 4 1 (19_5) — Fox F G and others Brit med J 4 (19 4) — Frank E u Nothman Münch med Wschr 19 0 1433 — Frank F Istanb Contrib to Clinic Sci 9 94 (19_3)

Coppere Berl klin Wschr 1_1 _0 — Grafe E u F Meythaler Arch exper Path u Pharmakol 1 _ 181 (1927) 131 80 (19_8) — Grafe E u H Reinwein Dtsch Arch klin Med 1_3 646 (1932)

Hoesch Klin Wschr 1934 13 — Hofmeister F Z physiol Chem 1 101 (1877) — Horecker B L and others Federat Proc 1_ 219 (19_3) — Hudson F P and other Brit Med II 24_ (19_4)

Kaltenbach, J P Z physiol Chem 2 3_0 (1878) — Klerker Af Dtsch Arch klin Med 88 603 (191_)

Lasker, M Amer J Clin Path _0 485 (19_0) — Ledebur J v Das Pankreas in C Oppenheimers Hdb d Biochem 2 Aufl Erg W 3 907 (1936) — Levene and La Forge J of Biol Chem 1_ 411 (1913) — Lobry de Bruyn u v Eckenstein Ber dtsch chem Ges _8 30 8 (189)

Marble A Amer J Med Sci 183 827 (193) med Sci 17_, 348 (1929) — Marble A u Smith J Am med Ass 106 24 (193_) — Margolis H M Amer J Med Sci 177 (19_9) — Mason and Turner Amer J Dis Childr 50 3_9 (193_) — Minkowski O zit bei B Naunyn Der Diabetes mellitus (Z) (1906)

Neubauer O Münch med Wschr 190_ 38 — Nordahl A and Disfth Acta chem scand (Copenh) _ 446 (195_) — Norman and Foshener Amer J Dis Childr 66 513 (1943)

Olgen T Istanbul Contrib Clin Sci 2 286 (19_3)

Peider M and Silvell Arch Int Med 54 (1934) — Peuss A v Wien med Wschr 190_ 799 — Pee J H and A S Schwarzman J of Biol Chem 96 717 (1932) — Rosenberger F Dtsch Arch klin Med 88 603 (1907)

Salkowski u Jastrowitz Zbl. med Wiss 7_6 (1884) — Schreiber K. Klin Wschr 19 3 4 — Schultz A Onduzockingen over pentosurie Amsterdam N V Maatsch Kosmos 1938 — Seegen Zbl med Wiss _56 (1884) — Soisalo Acta Soc Medic fenn Duodecim 14 1 (1933) — Strauss H Dtsch med Wschr 1913 1780 — Strausse and Friedman zit bei Blatherwick — Stuhlfauth K Ärztl Forsch _ 414 (19_1)

Watkins J of Biol Chem 80 38 (19 8)

5 Der Diabetes mellitus

Einleitung Unter Diabetes mellitus (D m) wird zweckmäßig jede langdauernde mit Hyperglykämie und Glykosurie einhergehende Störung des Kohlenhydratstoffwechsels infolge primärer oder sekundärer Insuffizienz der Insulinproduktion verstanden Gegen diese Definition läßt sich geltend machen daß unter ganz besonderen experimentellen Bedingungen bei Tieren das Insulin für die Zuckerverbrennung nicht unbedingt erforderlich ist Soskin u Mitarb fanden

daß bei einem Blutzucker von 700 mg % zwischen leberlosen Tieren mit und ohne Pankreas in der Zuckerverbrennung kein Unterschied besteht Je mehr aber die Blutzucker erzahlen unter diesen abnorm hohen Wert absinken um so mehr verschlechterte sich die Glucoseoxydation beim pankreaslosen leberlosen Tiere gegenuber dem leberlosen mit Pankreas Selbstverstandlich sind solche theoretisch sehr interessanten *Experimente fur den menschlichen D m* praktisch ohne jede Bedeutung

Normalerweise ist die Insulinproduktion fur die Zuckerverbrennung entscheidend Pathologisch kann das Inselsystem versagen sowohl primar durch eine lokale Erkrankung bei normalen Anspruchen an seine Tatigkeit wie sekundar infolge erhohter Anforderungen die von anderen Stellen des Korpers an es herantreten Dazu gehort von außeren Faktoren eine dauernde Überbelastung mit hohen Kh Mengen von inneren Faktoren eine abnorm starke Gegenregulation von seiten der Hypophyse der Nebenniere der Schilddruse oder des Zentralnervensystems

Auch gesteigerte Insulinzerstorung oder vermehrte Glykogenbildung oder ein noch unbekannter Faktor (Himsworth) konnen so wirken

In allen diesen Fallen ist der von Haus aus minderwertige Inselapparat nicht imstande den vermehrten Bedarf zu decken und die normale Regulation des Kohlenhydratstoffwechsels bricht zusammen so daß Hyperglykamie und Glykosurie auftreten

Diese Regulation ist ein außerordentlich komplizierter weitgreifender Vorgang der trotz mehrfacher Sicherungen sehr vulnerabel ist

Testobjekt fur eine Schadigung sind Auftreten von Hyperglykamie und Glykosurie infolge ungenugender Insulinproduktion Es ist zweifellos richtig wenn Katsch Pannhorst Jores und auch ich selbst den D m als eine Regulationskrankheit auffassen wobei in jedem Falle festzustellen ware ob ein primares oder sekundares Versagen des Inselapparates vorliegt bzw an welcher Stelle des Regulationsmechanismus die Storung sitzt (antagonistische Einwirkung anderer Inkretdrusen Nervensystem usw)

Die Meinungen daruber in welchem Umfange beim menschlichen D m das eine oder das andere vorliegt gehen erheblich auseinander Wahrend Himsworth Constam u a der Ansicht sind daß der primare Inseldiabetes viel seltener ist als andere Entstehungsarten nehmen Frank Grafe u a (vgl auch mein Referat auf der Internistentagung 1951 in Wiesbaden) das Gegenteil an Die Entscheidung im Einzelfalle ist meist sehr muhsam und schwierig oft unmoglich

Historisches Das Wort Diabetes stammt aus dem griechischen *διαβαίνειν* = hindurchgehn und zeigt daß die Krankheit schon im Altertum bekannt war [Historisches in der Monographie des Rockefeller Institutes von F M Allen u Mitarb sowie bei H u J Schumacher (1956)] Schon der Papyrus Ebers zur *Zeit von Moses erwahnt die Krankheit ebenso chinesische Arzteberichte* 600 J vor Christi ferner eine alte Vedaschrift die schon die Sußigkeit des Harns kannte Paracelsus (1493—1541) beschrieb den weißen Trockensatz des verdampften Harns hielt ihn aber fur Salze

1675 entdeckte Thomas Willis den *sußen Harngeschmack neu* 100 Jahre spater (1775) stellte Dobson zuerst fest daß er durch Zucker bedingt ist Der Zusatz mellitus stammt von Cullen (1709—1790) der damit endgultig die Abtrennung vom D insipidus vornahm

Weitere grundlegende Entdeckungen sind die schweren *Pankreasveranderungen* 1788 durch Cawley der Obstgeruch der Kranken durch Marshal (1798) das Aceton durch Potters (1857) das Coma diabeticum durch Kussmaul (1874) die Inselzellen durch Langerhans (1869) die Piqure (Zuckerstich) durch Claude Bernard (1885) der Pankreasdiabetes durch v Mering u Minkowski (1889)

Dann setzte die große therapeutische Ära mit NAUNYN, MINKOWSKI, v. NOORDEN, JOSLIN, UMBER, FALTA und vielen jüngeren Klinikern ein, die durch die Entdeckung des Insulins durch BANTING u. BEST (1921) und des Depotinsulins durch HAGEDORN (1936) ihre Krönung fand.

Die letzten 2—3 Jahrzehnte brachten dann eine Fülle von Entdeckungen auf dem Gebiete experimenteller Diabeteserzeugung, die zum Teil auch für den menschlichen D. m. von großer Bedeutung sind. Es sind das der Zwischenhirndiabetes von F. STRIECK (unter GRAFE) (1937), der Hypophysendiabetes von F. YOUNG (1937), der Steroiddiabetes von INGLE u. Mitarb. (1940), der Überzuckerungsdiabetes von LUKENS u. Mitarb. (1942), der Alloxandiabetes von DUNN u. Mitarb. (1943), der Metathyreoiddiabetes von HOUSSAY (1944). [Näheres darüber bei H. u. E. SCHUHMACHER (1956).]

a) Vorkommen (Mortalität und Morbidität)

Bei Tieren ist der spontane D. m. größte Parität. Bei *Hunden und Katzen* kommt er bei $1^0/_{00}$ der Tiere vor. 50 Fälle sind bisher von SCHLOTTHAUER, MILLAR sowie RICKETTS u. Mitarb., mehrere meist familiäre von J. MAYA (1951) sowie BLEICH u. Mitarb. bei der Maus mitgeteilt worden. Demgegenüber muß der menschliche D. m. heute unter die häufigeren Erkrankungen gerechnet werden, wenn man von den Kriegs- und Nachkriegsjahren mit dem starken Rückgang der Krankheit absieht. Unter den Todesursachen stand der D. m. vor dem zweiten Weltkriege in Deutschland an neunter Stelle oder, wenn man von Unfällen und Selbstmorden absieht, an siebenter Stelle. Abb. 56 von LEMSER zeigt den gewaltigen Anstieg der *Diabetesmortalität* in 6 Hauptkulturländern. Er betrug für Amerika in der Zeit von 1880—1935 fast das 10 fache (von 2,2—22 pro 100000 Einwohner) und ist nach den *Vital Statistics* (abgedruckt in den *Diabetes Abstracts* [vgl. auch die enorm große Statistik von DUBLIN u. MARKS 1952]) seitdem noch weiter gestiegen bis auf 28,1 pro 100000 (1949). Den gewaltigen Anstieg in USA in den Jahren 1911—1950 zeigt Abb. 57 von JOSLIN. Auch in Berlin hat sich die Zahl der Todesfälle von Anfang der 70er Jahre bis zur Jahrhundertwende ähnlich wie in USA fast verzehnfacht (von 2,2 auf 20,7 pro 100000).

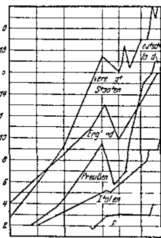


Abb. 56. Anstieg der Mortalität des Diabetes in sechs Ländern von 1868—1935 berechnet auf 100000 Einwohner. (Nach LOWER.)

Die *Mortalitäts*kurven zeigen, abgesehen von Japan, in dem der D. m. relativ selten ist, in den Jahren des ersten Weltkrieges und kurz hinterher einen mehr oder weniger starken vorübergehenden Knick, ehe ein neuer starker Anstieg erfolgt. Das gleiche gilt für den zweiten Weltkrieg. Vor dem Kriege starben nach den Reichsstatistiken von 1930—1938 im Durchschnitt rund 17 pro 100000 Einwohner in Gesamtdeutschland an dieser Krankheit, 1939 waren es 18,5. Spätere Reichsstatistiken wurden nicht mehr veröffentlicht. Nur für Bayern verfüge ich dank Mitteilungen von Dr. KRIEGER vom Bayer. Statistischen Landesamt über einige Zahlen. Danach sank die Mortalität in diesem Lande von 902 (im Jahre 1939) auf 720 Fälle (1944). Im Katastrophenjahre 1945 sprang die Zahl auf 849 und sank dann in den Nachkriegsjahren über 628 (1946), 581 (1947) auf 481 (1948) = etwa 5 pro 100000

Einwohner der niedrigsten Quote seit Ende des ersten Weltkrieges und 1/6 der Zahlen in USA ab Ähnlich sind die Zahlen von DUBLIN u MARKS (1952) die für Gesamt deutschland ein Absinken der Zahlen von 19 3‰ im Jahre 1938 auf 7 7‰ im Jahre 1948 errechnen Nach einer Mitteilung von HIMSWORTH ging auch in England die Mortalität in den letzten Kriegs und Nachkriegsjahren um 40% gegenüber den Vorkriegswerten zurück Zu den etwa gleichen Werten (44—51%) kam auch ROOTH (1954) für die nordischen Länder und die Schweiz obwohl diese am Kriege gar nicht beteiligt waren Man muß in diesen sehr eindrucksvollen Ab nahmen wohl zweifellos eine sehr günstige Folgeerscheinung der chronischen Unterernährung erblicken Mit der Normalisierung der Ernährung sind die Zahlen wieder erheblich angestiegen wenn auch noch keine größeren Statistiken der letzten Jahre für Deutschland bisher meines Wissens veröffentlicht sind Zweifellos setzte eine erhebliche Zunahme der Neuzugänge bei den Diabetikerfürsorgestellen ein in Würzburg um über das Dreifache schon 1949 und im ersten Halbjahre 1950 gegenüber den Vorjahren Im Prinzip das gleiche wenn auch in geringerem Grade beobachtete auch STEIGERWALD in der Münchener Diabetikerberatungsstelle

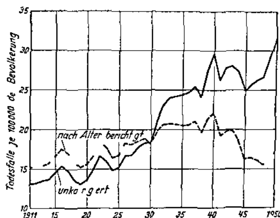


Abb 7 Anstieg der Mortalität an Diabetes in USA von 1911—1950 (nach E P JOSLIN)

Die *Morbidität* ist verständlicherweise viel schwieriger und unexakter zu beurteilen so daß es verständlich ist daß die Zahlen hier erheblich streuen 1932 schätzte UMBER die Zahl der Zuckerkranken in Deutschland auf 100—120 000 1935 GROTE auf 136 000 DRESCHER 1935 auf 2 3‰ LEMSER 1937 auf 3 8‰ Die Zählung der Reichsärztekammer vor dem Kriege ergab 4 68‰ (Weiteres Zahlenmaterial bei C SCHMIDT) Die ländliche Bevölkerung weist fast immer niedrigere Zahlen auf als die städtische So fand NAGEL 1943 für den Gau Mainfranken mit 480000 Einwohnern auf Grund der Lebensmittelzulagekarten einen Durchschnittssatz von 1 86‰ der erfaßten Kranken wobei auf die Landkreise 1 28‰ auf die Stadtkreise 3 93‰ entfielen 1948 lagen für Westdeutschland auf Grund der Zusatzkarten und Insulinanforderungen die Werte zwischen 3 5—4 5‰ In diesem Jahre waren jedenfalls in Bayern die Zahlen für die registrierten Diabetiker stark rückgängig und zwar von Januar 1948 mit 4620 auf 3476 im Dezember 1948

Schätzungsweise mußten die Zahlen für die Westzonen nachgewiesener Zuckerkranker für das Jahr 1948 höchsten 200000 betragen haben 1949 und 1950 sind sie nach den schon erwähnten Erfahrungen der größeren Diabetikerfürsorgestellen erheblich angestiegen Für die Ostzone habe ich keine Angaben erhalten können abgesehen von einer Gesamtstatistik von v KNOPF für 1948/1950 mit 0 89‰ und 1 8‰ für Ostberlin Das sind sicher zu niedrige Werte zumal wenn man bedenkt daß SCHLIACK bei systematischer Durchuntersuchung in Ostmecklenburg 1 5% fand aber nur 0 3% bekannte Kranke

Für Amerika schwanken die Angaben zwischen 500000 (SPIEGELMAN u MARKS) und mindestens 1000000 bekannter Kranken nach JOSLIN Da nach systematischen Untersuchungen ganzer Bevölkerungsteile (so von WILKERSON KRALL in Oxford Mass u a) auf jeden bekannten Zuckerkranken fast ein neuer unbekannter kommt so rechnet JOSLIN neuerdings (1949) für USA sogar mit

2 Millionen Kranken TUNBRIDGE fur England (1954) mit 1% SPIEGELMAN u MARKS sowie JOSLIN glauben daß in Zukunft 3 87 Millionen jetzt lebender Amerikaner noch diabetisch werden MARKS (1954) schatzt neuerdings die Wahrscheinlichkeit fur einen mannlichen Arbeiter von 15—50 J D m zu bekommen mit 2 2% fur die Frau 4 2% ein

Fur England liegen die neueren Schatzungen zwischen 150—200000 fur Kanada bei 30000 Sehr hoch waren nach A FLEISCH die Zahlen fur die Schweiz Dort waren 1942 4894 = 114 pro 100000 Zuckerkranke bekannt Fur die einzelnen Kantone bestanden dabei Schwankungen zwischen 20 und 330 pro 100000 Auch in USA bestehen nach den *Diabetic Abstracts* der American Diabetes Association betrachtliche Differenzen in der Diabetikermortalitat zwischen den Einzelstaaten Diese Unterschiede sprechen meines Erachtens doch sehr stark fur den Einfluß von Umweltfaktoren auf den D m denn durch erbliche Faktoren sind sie kaum zu erklaren [Weiteres Zahlenmaterial bei F GRAFE (Zc)]

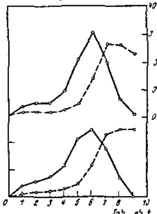


Abb 59 B gi d K kh it u d T d fäll n D m l d n h eden t n L b jahr eh t Aus ge ogene Li i n z g d n Begi n d e u terb h en d e Todesf ll a D ob ren K rv g lt fü Fraue d ter n fü M nn r (nach JOSLIN)

Worauf ist die nur durch die Kriegs und ersten Nach Kriegsjahre vorubergehende unterbrochene kontinuierliche Steigerung der Diabetesfrequenz in der ganzen Welt zuruckzufuhren? Die Antwort ist schwierig und fallt bei den verschiedenen Untersuchern nicht eindeutig aus Drei Faktoren spielen sicher eine wichtige Rolle die bessere diagnostische Erfassung der Kranken das breitere Aufrucken in die vom D m am starksten betroffenen Lebensjahrzehnte und die reichlichere Ernahrung mit der damit meist verbundenen Fettsucht Es ist kein Zufall daß EMERSON (zit nach LEMSER) gerade fur Amerika enge Beziehungen zwischen Einkommen und Diabetessterblichkeit aufdeckte in dem Sinne daß die reicheren Gegenden des Landes hohere Zahlen aufweisen als die armeren A FLEISCH fand das gleiche in der Schweiz und sprach von dem D m als der Krankheit der Wohlhabenden Von weiteren Faktoren fur die zunehmende Haufigkeit wird noch im nächsten Kapitel die Rede sein

In der Verteilung der Krankheit auf die beiden Geschlechter ist im Laufe der Jahrzehnte eine merkwurdige Umschichtung eingetreten Wahrend in den alteren Statistiken von 1880—1920 (zit bei C NOORDEN u ISAAC) in Deutschland und England die Manner vermehrt betroffen waren uberwiegen heute die Frauen In dem großen Material von JOSLIN waren im Durchschnitt der Jahre 1898—1928 die Anteile beider Geschlechter mit 46 5% Manner und 49% Frauen noch annahernd gleich aber 1934 betrug das Verhaltnis in der Mortalitat in Massachusetts 424 Manner 781 Frauen In Holland war das Verhaltnis sogar 1 2 Fur Berlin berechnete GREIFF an seinem großen Material lebender Diabetiker die Relation 36% Manner 64% Frauen

Die Ursachen fur diese auffallende Verschiebung sind vorlaufig noch undurchsichtig Eine gewisse Bedeutung mag die bei Frauen haufiger und starker auftretende Fettsucht ferner Schwangerschaften haben aber sie sind wohl sicherlich nicht die Hauptfaktoren

Die Verteilung auf die einzelnen Altersklassen hinsichtlich Beginn und Mortalitat der Krankheit ergibt sich ohne weiteres auf Abb 59 von JOSLIN

Die *verschiedenen Rassen* neigen verschieden stark zu D m am starksten die judische am wenigsten die japanische In dem großen Krankengut von C v NOORDEN

waren 40% Juden, in dem noch größeren von JOSLIN 14—16%. Nach LENZ werden Juden sechsmal häufiger von der Zuckerkrankheit betroffen als Nichtjuden. [Weiteres Zahlenmaterial in der *Monographie von* LION (1942) (zit. JOSLIN S. 46).] Die Hauptursache für die gewaltigen Differenzen zwischen Juden und Nichtjuden dürfte in der besonders starken erblichen Belastung der Juden infolge Inzucht zu suchen sein.

b) Ätiologie

Der Hauptfaktor ist zweifelslos die *Vererbung*. Man muß wohl annehmen, daß fast jeder Zuckerkranke durch Erbschaft ein vermindert leistungsfähiges Inselsystem mit auf die Welt bringt. Das scheint mir durch die neuesten umfassenden Untersuchungen von E. HANHART an 304 Stammbäumen von amerikanischen Zuckerkranken aus JOSLINs Klinik und New Yorker Krankenhäuser gesichert zu sein. Dieser minderwertige Inselapparat versagt über kurz oder lang, wobei exogene Faktoren vor allem hinsichtlich des Zeitpunktes eine heute nicht immer genügend gewürdigte maßgebende Rolle spielen können. Allgemeiner und moderner ausgedrückt könnte man auch von einer angeborenen Schwäche der Kohlenhydratstoffwechselregulation sprechen, aber diese kann nur dann als Hyperglykämie und Glykosurie in die Erscheinung treten, wenn das Hauptvollzugsorgan infolge primärer Schwäche oder sekundär wegen Überbelastung versagt. Das ist vorläufig nur eine ziemlich allgemein angenommene Hypothese, aber eine solche von einem sehr hohen Wahrscheinlichkeitsgrade. Exakt bewiesen wäre sie erst, wenn es gelänge, den histologischen Nachweis zu erbringen, daß der Inselapparat schon vor Ausbruch der Krankheit Anomalien aufweist. Das wäre nur möglich, wenn bei schwerstbelasteten Zuckerkranken, die aus anderen Gründen vor der Manifestation eines D. m. sterben, systematische Untersuchungen des Inselapparates mit modernsten histologischen Methoden vorgenommen würden. Derartige Untersuchungen liegen m. W. bisher nicht vor, und es ist auch sehr fraglich, ob sie ein positives Ergebnis haben würden, da selbst bei weit entwickelter Krankheit nicht immer Veränderungen an den Inselzellen festgestellt werden können.

Wie groß ist nun die Bedeutung der Vererbung für den Ausbruch eines D. m. auf Grund der üblichen Statistiken? Fragt man diese, so bekommt man sehr verschiedene Zahlen über den Prozent an anamnestisch festgestellter Erblichkeit (vgl. die zusammenfassenden Darstellungen von E. HANHART u. JOSLIN). Die älteren Angaben liegen meist zwischen 20—30%. Letztere Zahl gilt auch für mein eigenes Krankengut. Solche Zahlen ergeben sich bei der üblichen Anamneseaufnahme. Sie sind also nur Minimalzahlen. Sie wachsen aber erheblich, wenn eine eingehendere Sippenforschung, die sich nicht nur auf 1—2 Generationen beschränkt, angestellt wird. So liegen die Zahlen von CAMMIDGE u. GROTE schon bei 39—40%, bei SECKEL, der ausgewählte Familien gehobener Stände großenteils aus dem Adel mit eingehender Verwandtschaftskenntnis durch Generationen untersuchte, sogar bei 45—55%. Erweitert man aber die Nachforschungen auf die beiden anderen großen Stoffwechselkrankheiten Fettsucht und Gicht und darüber hinaus auf andere innersekretorische Erkrankungen, besonders von seiten der Schilddrüse, so kommt man zu Zahlen zwischen 80—90%. C. v. NOORDEN u. ISAAC sahen wohl mit einem gewissen Recht den D. m. als einen Ausschnitt aus vererbter Minderwertigkeit des gesamten endogenen Drüsensystems an. Wenn auch die genannten Werte vielleicht immer noch Minimalzahlen sind, so kann doch keine Rede davon sein, daß etwa bei jedem Zuckerkranken ein Erbfaktor vorliegt. So kenne ich eine altadelige Familie mit sehr gut übersehbarer Ascendenz auch hinsichtlich der gesundheitlichen Verhältnisse, in der sämtliche 3 Söhne an schwerem D. m. erkrankten, darunter 2 in Kombination mit Tuberkulose. Alle 3 waren Kriegskinder

des ersten Weltkrieges Auch HANHART läßt solche atypischen Fälle gelten ebenso einen solchen von W RUDOLF mit Pankreasmetastasen von einem Bronchialcarcinom aus

STEINER hat an einem allerdings nicht sehr großen Material berechnet daß bei diabetischer Belastung für ein Kind die Wahrscheinlichkeit eines D m 22 2% beträgt gegenüber nur 1 14% ohne eine solche JOSLIN gibt allerdings für ein weit größeres Beobachtungsgut nur 6 7% diabetische Kinder an während die Zahl bei nichtdiabetischer Aszendenz 1 23% ist JOSLIN u Mitarb fanden unter den Blutsverwandten ihrer Diabetiker in 6% manifeste Fälle gegenüber 0 6% in der übrigen Bevölkerung

BURNSTEIN u PATTERSON verfolgten die Nachkommen eines doppelseitig diabetischen Ehepaares durch 5 Generationen hindurch Von den 161 Abkömmlingen waren 55 = 34 2% zuckerkrank wobei die Krankheit in jeder folgenden Generation früher auftrat als in der vorhergehenden In der zweiten Generation waren nur 5 diabetische Kinder die fünfte blieb bisher frei von der Krankheit Neue Belastungen von außen traten anscheinend nicht hinzu Es wurde eine *dominante* Vererbung angenommen

Einen wichtigen Beitrag zum Vererbungsproblem beim D m hat auch die Zwillingsforschung besonders die Arbeiten von THEN BERG unter RUDIN (weitere Lit bei HANHART) an 46 eineiigen Zwillingen geliefert BERG konnte hier feststellen daß jenseits des 43 Lebensjahres stets beide Parten entweder einen manifesten oder latenten Diabetes beurteilt nach den Belastungsproben aufwiesen In der Jugend verhielt sich die Mehrzahl diskonkordant Bei eineiigen Zwillingen im Gesamtmaterial konnte HANHART nur mindestens 3 malig höhere Konkordanz als Diskonkordanz feststellen während bei den zweieiigen Zwillingen die Dinge annähernd (1 4) umgekehrt lagen

Die *Art der Vererbung* ist auch heute noch umstritten und vielleicht nicht immer die gleiche O v VERSCHUER nimmt einen vorwiegend dominanten bzw unregelmäßig dominanten Erbgang an hält aber in einzelnen Sippen Recessivität nicht für ausgeschlossen JOSLIN u HANHART vermuten einen einfach recessiven Erbmodus letzterer vor allem auf Grund seiner neuesten Forschungen mit 5 neuen Abstammungstafeln bei 72 Diabetikern des Glarnerlandes CAMMIDGE vermutet beide Typen in Abhängigkeit vom Alter einen recessiven Modus bei Auftreten vor dem 40 Lebensjahr einen dominanten später Seine Feststellungen sind aber nicht sehr überzeugend

WHITE u PINKUS [Lit bei JOSLIN u Mitarb (Z)] konnten an dem großen JOSLINschen Material das auch latente Fälle umfaßte eine starke Annäherung an die MENDELschen Regeln nachweisen was gleichfalls fast für eine recessive Vererbung spricht

J V KRIES setzt sich neuerdings gerade auf Grund des Materials von HARRIS u HANHART wieder für einen unregelmäßig dominanten Erbgang ein

Angesichts dieser divergenten Ansichten dürfte heute wohl hinsichtlich des Erbganges beim D m das letzte Wort noch nicht gesprochen sein

Im Anschluß an die erblichen Verhältnisse sei des conjugalen Diabetes d h der Erkrankung beider Ehegatten gedacht auf die vor allem R SCHMITZ hingewiesen hat Auch ich kenne mehrere solche Fälle in denen der später erkrankte Teil angeblich nicht erblich belastet war In 1% des Gesamtmaterials soll ein conjugaler Diabetes vorliegen Es scheint mir nicht richtig aus einer so geringen Zahl weitgehende Schlüsse hinsichtlich einer Ansteckungstheorie zu ziehen Wenn es sich hier überhaupt nicht nur um ein zufälliges Zusammentreffen ohne innere oder äußere Zusammenhänge handelt so könnte man noch am ehesten in der Gleichheit der Lebens und Eßverhältnisse manchmal auch in einer Lues

beider Partner ein ätiologisches Moment erblicken. Wenn auch in der Genese der Zuckerkrankheit die rätselhaften, in ihrem Mechanismus noch nicht näher analysierbaren konstitutionell hereditären Verhältnisse im Vordergrund stehen und die Krankheitsbereitschaft schaffen, so sind doch an deren Manifestierung exogene Faktoren sehr wesentlich, manchmal wohl entscheidend beteiligt.

Das gilt vor allem für die Ernährung, d. h. die Stärke der Belastung des Kohlenhydrathaushaltes. Wenn auch die in Laienkreisen manchmal verbreitete Annahme, daß ähnlich wie die Gicht auch der Diabetes nur eine Krankheit der Reichen mit ihrer opulenten Essensweise sei, nicht zutrifft, so unterliegt es doch keinem Zweifel, daß die wohlhabenden Klassen sehr viel häufiger daran erkranken, nach LÉPINE sogar 20fach mehr.

Daraus mußte man schon immer schließen, daß die üppige, oft überreichliche Essensweise ein wichtiges auslösendes Moment darstellt. Die Erfahrungen beider Weltkriege haben diese Annahme zur Gewißheit erhoben. In dem Maße, wie sich die Kriegs- und Nachkriegsernährung in ihrem Gehalte an Calorien und hochwertigen Kohlenhydraten immer mehr verschlechterte, sanken Morbidität und Mortalität an Zuckerkrankheit immer mehr. Leichtere und sogar manche mittelschwere Fälle heilten aus oder wurden latent. Mit verbesserter Ernährung stiegen und steigen sie auch jetzt wieder erneut an. Die Überbelastung des Kohlenhydrathaushaltes, deren verhängnisvolle Rolle ALLEN in seinen schönen, schon erwähnten Versuchen bei Hunden mit SANDMEYERschem Diabetes überzeugend dartun konnte, ist dabei der entscheidende Faktor und andererseits erkrankt das Pankreas um so weniger, je weniger sein Inselapparat in Anspruch genommen wird. Die große Bedeutung der Kh-Überernährung für das Entstehen eines D. m. ist neuerdings auch durch den Überzuckerungsdiabetes von DOHAN und LUKENS erwiesen. Das ähnliches auch beim Menschen vorkommt, zeigen 2 neuere Beobachtungen von HELLEMANS bei 2 Kindern von 14 bzw. 20 J., die im Anschluß an monatelangen übermäßigen Verzehr von Süßigkeiten akut diabetisch erkrankten. Allerdings lag erbliche Belastung vor. Daß maximale Beanspruchung des Kohlenhydratstoffwechsels allein auch ohne konstitutionelle Minderwertigkeit der LANGERHANSschen Zellen einen Diabetes auslösen kann, ist möglich, aber schwer im Einzelfalle zu erweisen. In zwei Fällen von jugendlichem Diabetes drängte sich mir ein solcher Zusammenhang auf, weil hereditäre oder sonstige exogene Faktoren nicht nachweisbar waren, dagegen ein gewaltiger Konsum von Kohlenhydraten, besonders von Süßigkeiten zugegeben wurde. Beide Fälle verliefen wie eine Infektionskrankheit.

Daß tatsächlich ein Zusammenhang zwischen Zuckerverbrauch und Diabeteshäufung besteht, wurde von ULLMANN behauptet, ist aber von JOSLIN mit Recht bestritten worden. HIMSWORTH ist vor allem für die Bedeutung des Fettes eingetreten, dessen Konsum bei allen Kulturvölkern erheblich anstieg. Fett stellt aber die geringsten Anforderungen an den Inselapparat.

Bei der Rolle der Überernährung in der Ätiologie der Zuckerkrankheit ist es verständlich, daß die typische Überernährungskrankheit, die Fettleibigkeit, sich so oft mit dem Diabetes kombiniert. v. NOORDEN gibt dafür einen Prozentsatz von 35%, JOSLIN sogar 78,5% für Männer und 83,3% für Frauen an. Es gibt Fettleibige, die immer wieder Zucker bekommen, sobald ihr Körpergewicht eine gewisse Grenze überschritten hat. KISCH hat in derartigen Kombinationsfällen von lipogenem Diabetes gesprochen. Es wäre besser, diesen Ausdruck für jene seltenen Fälle von Fettdurchwachsung des Pankreas zu reservieren und im obigen Sinne durch Überernährungsdiabetes zu ersetzen. Bei der Überernährung wirken natürlich vor allem die Kohlenhydrate schädlich, aber aus ALLENs schönen Experimenten wissen wir, daß die Fettbildung an sich, gleichviel aus welchem Nahrmaterial, auch eine Belastung für den Inselapparat bedeutet.

Nächst der Überernährung kommen vor allem *akute und chronische Infektionskrankheiten* als auslösende Ursachen eines Diabetes in Betracht.

Da fieberhafte und fieberlose Infektionen, wie vorher schon erwähnt, den Kohlenhydrathaushalt belasten und gar nicht so selten zu Hyperglykämien und Glykosurien führen, so ist es verständlich, daß auch ein echter Diabetes auf diese Weise entstehen kann. Voraussetzung dafür dürfte wohl in der Regel ein von Haus aus minderwertiges Pankreas sein, denn der Prozentsatz von infektiös Erkrankten, die einen Diabetes bekommen, ist so gering, nach meinen Erfahrungen etwa 3%, nach JOHN 2,7%, daß der Infekt nur als auslösendes Moment in Betracht kommen kann.

Folgende Krankengeschichte ist ein charakteristischer Beleg dafür, wie selbst eine leichte Infektion (Angina) immer wieder ein diabetisches Krankheitsbild auslöst, das nach einiger Zeit in den Zustand der Latenz übergeht, aber anscheinend doch jedesmal eine verschlechterte Toleranz hinterläßt und schließlich in manifesten D. m. übergeht.

14jährige Jüdin. Angeblich nicht erblich belastet, häufige Anginen. September 1925 kurz nach einer 14 Tage sich hinziehenden Gingivitis und Angina 1% Zucker. Auf Diät hin Verschwinden des Zuckers. Mai 1926 auch bei Übergang zur vollen Kost Zuckerproben im Urin stets negativ. Januar 1927 erneute Angina, die rasch abklang, im Anschluß daran starker Durst, Glykosurie. Vom 2.—8. Februar in der Klinik. Anfangs 0,188—0, 03% Blutzucker, bis zu 4,8% Harnzucker und eine hartnäckige, wenn auch nicht sehr starke Acidose. Auf Diät und kleine Insulingaben zunehmende Besserung, so daß zum Schluß auch ohne Insulin bei 60 g Kohlenhydrat im ganzen und 40 g in Brot und Milch Zucker- und Acidosefreiheit bei normalem Blutzucker (0,100%) bestand. In der Folgezeit bei leichten Erkältungen trotz mäßig strenger Diät vereinzelt wieder Auftreten von Zucker und später Übergang in einen manifesten Dauerdiabetes.

Die Art und Schwere des Infektes scheint in keiner Weise für die Entwicklung eines Diabetes maßgebend zu sein, im Gegenteil, bei den leichteren Erkältungskrankheiten — Influenza, Angina und Polyarthritis — ist die Komplikation häufiger als bei ernsten Infektionen wie z. B. Typhus; auch das spricht zugunsten der Annahme, daß weniger der Infekt als die Krankheitsbereitschaft der entscheidende Faktor ist, doch ist es meines Erachtens unrichtig, der Infektion als auslösendem Moment jede Bedeutung abzusprechen, wie z. B. JOSLIN im Gegensatz zu JOHN, BARACH, BERTRAM (Z) u. a. es tut. Auch eine Pankreatitis (HOFF) und Gallensteine können Manifestation eines D. m. Vorschub leisten.

Daß chronische Infekte im Prinzip ähnlich, auf die Dauer vielleicht sogar stärker wirken können, läßt sich von vornherein erwarten. Vor allem spielt hier die Lues eine große, wenn auch gewiß zum Teil erheblich überschätzte Rolle. Die WASSERMANNsche Reaktion war in v. NOORDENs Material unter Männern in 19 %, bei Frauen in 6% der Fälle positiv, während JOSLIN für sein Material nur einen Durchschnittswert von 1,7% angibt. Es wäre bei der ungeheuren Verbreitung dieser Geschlechtskrankheit natürlich falsch, bei jedem Luetiker einem gleichzeitig vorhandenen Diabetes ohne weiteres eine luetische Genese zuzuschreiben. Sichere Zusammenhänge bestehen nur in den seltenen Fällen einer akuten oder chronischen luetischen Pankreatitis, im übrigen wird es sich wohl, wenn überhaupt, um spezifische Gefäßveränderungen handeln; daneben besteht natürlich auch die Möglichkeit toxischer Einwirkungen. Überzeugendes Material in dieser Richtung liegt allerdings nicht vor.

Da vom Nervensystem aus experimentell eine Glykosurie ausgelöst werden kann und bei Nervenkrankheiten vereinzelt auch Schädigungen des Kohlenhydratstoffwechsels sicher beobachtet sind, so ist bei den exogenen Faktoren auch die *Entstehung eines echten Diabetes auf neurogenem Wege* zu erörtern.

Die *Rolle des Traumes* in der Auslösung bzw. Manifestation eines D. m. ist auch heute noch sehr umstritten. (Vgl. die monographischen Studien von THOMSON sowie JACOBI u. MEYTHALER und die Diskussionen bei VEIL, STURM u. GRAFE.)

Im allgemeinen darf man wohl sagen, daß die Bedeutung eines solchen Faktors relativ gering ist. Das zeigen vor allem die Kriegserfahrungen im ersten Weltkrieg (Zusammenfassung bei E. GRAFE).

Nach dem großen, sehr eingehenden amerikanischen Sanitätsbericht kamen in der amerikanischen Armee damals nur 718 Fälle von D. m. = 0,17‰ der Gesamtkrankenzugänge vor. JOSLIN fand unter 40000 Rückkehrern nur 2 Zuckerkranke. STRAUSS stellte 1525 derartige Kranke aus mehreren deutschen Kriegs- und Reservelazaretten zusammen, allerdings handelte es sich nur um einen Bruchteil einer unbekannten Gesamtzahl. Sehr niedrige Zahlen berichten auch M. LABBÉ für Frankreich und HURST für England.

UMBER u. ROSENBERG fanden, daß in einem großen Berliner Reservelazarett unter 4041 Kranken nur 1,2‰ gegenüber 2,3‰ in der Charlottenburger Zivilbevölkerung an D. m. litten, wobei allerdings zu bedenken ist, daß das bei der körperlichen und seelischen Elite des Volkes gewonnene Zahlenmaterial kaum mit den Werten in der zum Kriegsdienst durch Krankheiten, Alter usw. ungeeigneten Zivilbevölkerung verglichen werden darf.

Immerhin haben die Erfahrungen des ersten Weltkrieges (über den zweiten liegt m. W. noch kein genügendes Zahlenmaterial vor) die besten Kenner der Krankheit wie C. v. NOORDEN, JOSLIN, UMBER, LICHTWITZ, MARCEL LABBÉ, HURST u. a. zu der Überzeugung geführt, daß es einen neurogenen Kriegsdiabetes höchstens als größte Rarität gibt. Am dezidiertesten hat sich C. v. NOORDEN ausgesprochen, wenn er schreibt: „Einen neurogenen Diabetes gibt es überhaupt nicht, die Kriegserfahrungen haben ihn endgültig zu Grabe getragen." Seiner Ansicht nach gingen die Kranken bereits als „verkappte Diabetiker" in den Krieg. In der letzten Auflage seiner Monographie mit S. ISAAC (Z) drückt er sich allerdings etwas vorsichtiger aus. Auch die anderen Autoren lassen sehr seltene Ausnahmen zu.

Alle lassen sie für schwere Pankreastraumen gelten, allerdings wird betont, daß das sehr große Raritäten waren, für die sie selbst keine Unterlagen hatten.

Nun, ich verfüge immerhin über 3, wie mir scheint, beweisende Beispiele, von denen 2 kurz mitgeteilt seien:

1. Beispiel (57 J.), mit D. m. angeblich nicht belasteter, früher zuckerfreier Mann erleidet auf dem Wege nach Mergentheim einen schweren Automobilunfall, bei dem er mit aller Wucht mit der oberen Bauchgegend auf das Steuerrad geschleudert wurde. Der dabei auftretende heftige Schmerz wurde in Mergentheim zunächst als Gallensteinanfall gedeutet, an dem der Kranke häufiger litt. Zwei Tage später in schwerem komatösen Zustand mit Azidose, 0,500% Blut- und 4,7% Harnzucker in der Klinik. Nach 160 Einh. wieder bei Bewußtsein mit 0,084% Blutzucker. Am folgenden Tage allgemeiner Kräftezerfall und Tod. Bei der Sektion (Pathol. Institut Würzburg) schwere Apoplexie und blutige Infarcierung des gesamten Pankreas mit eitriger Peritonitis und Milzvenenthrombose. (Ausführliche Krankengeschichte bei STEFFENS.)

Ein völliges Analogon zu diesem Falle veröffentlichten kürzlich HOIGNÉ u. ZOLLIKOFER (1954).

Im 2. Falle handelte es sich um eine schwere Schußverletzung der Bauchspeicheldrüse mit jahrelang eiternder Fistel und dabei Auftreten eines schweren D. m., der den Schluß der Fistel, aus der zeitweise auch Stücke von Pankreas entleert wurden, noch um etwa 1 Jahr überdauerte, dann aber ausheilte, da anscheinend ein von Haus aus intaktes Pankreas ursprünglich vorlag.

Über eine ähnliche Beobachtung, in der D. m. allerdings nicht ausheilte, berichteten 1947 LOUYOT u. Mitarb. Sie stellten aus der Literatur fest, daß ⅓ der Kranken mit schwerer akuter Pankreasverletzung starben.

Weitere allerdings weniger beweisende Fälle finden sich bei STERN, MEYTHALER-JACOBI, VEIL, STURM und JOSLIN (Z) (S. 85) verzeichnet.

Es kann also meines Erachtens heute kein Zweifel sein, daß schwere Pankreasverletzungen zu D. m. führen können und zwar anscheinend auch in solchen Fällen, in denen die Bauchspeicheldrüse von Geburt an intakt war. In solchen Fällen handelt es sich also um einen echten traumatischen D. m., der mit größter Wahrscheinlichkeit ohne das schwere Trauma nicht entstanden wäre. Sehr viel schwieriger zu beurteilen sind natürlich solche Fälle, in denen das die Bauchspeicheldrüse treffende Trauma (Schlag, Stoß usw.) relativ leicht waren.

Für diese verneint z. B. JOSLIN die Zusammenhangsfrage.

In solchen Fällen spielt das Trauma wahrscheinlich nur die Rolle der Auslösung der Krankheit, ist aber selbst nach den alten rigorosen Bestimmungen des Reichsversicherungsamtes von 1928 entschädigungspflichtig, da mit überwiegender Wahrscheinlichkeit anzunehmen ist, daß der D. m. bei dem wahrscheinlich minderwertig angelegten Pankreas ohne das Trauma nicht oder jedenfalls nicht zu dem Zeitpunkte kurz hinterher zur Manifestation gekommen wäre.

Auch *andersartige Pankreaserkrankungen* können einen echten Diabetes auslösen, wenn das auch in weit geringerem Umfange der Fall ist, als man denken sollte. Tumoren, Blutungen, Cirrhosen und Entzündungen, vereinzelt auch schwere Gefäßveränderungen können so wirken. Sie tun es aber nur dann, wenn sekundär der Inselapparat schwer in Mitleidenschaft gezogen und in größter Ausdehnung funktionell ausgefallen ist. Wie es von den Tierexperimenten her schon bekannt ist, genügen bereits kleine Gruppen intakter Inseln, um die Funktion des ganzen Organs selbst bei Belastung noch aufrecht zu erhalten. Vielfach sind diese Formen des Diabetes — insbesondere gilt das für die chronische Pankreatitis — dadurch charakterisiert, daß die Glykosurie sich in geringen Grenzen hält und weitgehend von der Kohlenhydratzufuhr unabhängig ist, auch auf Insulin manchmal schlechter reagiert. Folgender Fall von Diabetes, der sich an ein ungewöhnlich ausgedehntes Pankreascarcinom anschloß, zeigt diese Eigentümlichkeiten sehr gut.

49jähriger Lehrer, erblich mit Diabetes belastet. 1925 zufällig bei Untersuchung für Lebensversicherung 1% Zucker gefunden, keine Beschwerden, rasches Schwinden auf Diät. 19 7 von neuem Zucker, aber immer nur Spuren, nur einmal 1,4 %. Gewichtsabnahme von .7 Pfund, Mattigkeit, Magen- und Darmerscheinungen.

Vom 16. Januar bis 3. Februar 19 8 in der Klinik. Anfangs 4,2 % Zucker, später zwischen Spuren bis 1,3 %. An einem Gemüsetag mit 33 g Kh. eben o 0,5 %, wie bei 100 g Brot, 700 g Milch und 110 g Kohlenhydraten im ganzen. Auf Insulin und Synthalin kein Verschwinden des Zuckers, nie Aceton. Blutzucker stets unter 0,09%, nur zwei Tage vor dem Tode auf 0,1% ansteigend.

In den letzten Tagen schwere Magenblutungen und zunehmender Ikterus.

Klinische Diagnose: Carcinoma ventriculi mit Leber- und Pankreasmetastasen.

Anatomisch (Pathol. Institut Würzburg): Carcinoma solidum des Pankreas mit Einbruch in Milz und Magen, zahlreiche Metastasen in der Leber.

Pankreas ganz von dem soliden Tumor eingenommen, trotz Untersuchung von zahlreichen Stellen auch mikroskopisch überall Tumorgewebe und nirgends mehr feststellbare Reste eines Pankreasgewebes.

Trotz dieser gewaltigen Zerstörung der Drüse klinisch nur ein leichter, schwer beeinflußbarer Diabetes. Man konnte schwanken, ob man diesen Fall nach seinem klinischen Verhalten nicht unter die pankreatogenen oder nicht insulären Glykosurien rechnen sollte, aber angesichts des pathologisch-anatomischen Befundes geht das nicht an. Trotz des negativen mikroskopischen Befundes muß doch noch so viel intaktes Inselgewebe vorhanden gewesen sein, das vikariierend eintrat und schwere Schädigungen des Kohlenhydratstoffwechsels verhinderte.

Während auf diesem Gebiete heute eine weitgehende Übereinstimmung von Ärzten und Ämtern erzielt worden ist, so gilt das noch nicht für *Schädeltraumen*. Prinzipiell ist die Frage eines zentral nervösen D. m. experimentell durch meinen früheren Mitarbeiter STRIECK und andere durch Injektionsversuche ins

Im allgemeinen darf man wohl sagen, daß die Bedeutung eines solchen Faktors relativ gering ist. Das zeigen vor allem die Kriegserfahrungen im ersten Weltkrieg (Zusammenfassung bei E. GRAFE).

Nach dem großen, sehr eingehenden amerikanischen Sanitätsbericht kamen in der amerikanischen Armee damals nur 718 Fälle von D. m. = 0,17‰ der Gesamtkrankenzugänge vor. JOSLIN fand unter 40000 Rückkehrern nur 2 Zuckerkranke. STRAUSS stellte 1525 derartige Kranke aus mehreren deutschen Kriegs- und Reservelazaretten zusammen, allerdings handelte es sich nur um einen Bruchteil einer unbekannten Gesamtzahl. Sehr niedrige Zahlen berichten auch M. LABBÉ für Frankreich und HURST für England.

UMBER u. ROSENBERG fanden, daß in einem großen Berliner Reservelazarett unter 4041 Kranken nur 1,2‰ gegenüber 2,3‰ in der Charlottenburger Zivilbevölkerung an D. m. litten, wobei allerdings zu bedenken ist, daß das bei der körperlichen und seelischen Elite des Volkes gewonnene Zahlenmaterial kaum mit den Werten in der zum Kriegsdienst durch Krankheiten, Alter usw. ungeeigneten Zivilbevölkerung verglichen werden darf.

Immerhin haben die Erfahrungen des ersten Weltkrieges (über den zweiten liegt m. W. noch kein genügendes Zahlenmaterial vor) die besten Kenner der Krankheit wie C. v. NOORDEN, JOSLIN, UMBER, LICHTWITZ, MARCEL LABBÉ, HURST u. a. zu der Überzeugung geführt, daß es einen neurogenen Kriegsdiabetes höchstens als größte Rarität gibt. Am dezidiertesten hat sich C. v. NOORDEN ausgesprochen, wenn er schreibt: „Einen neurogenen Diabetes gibt es überhaupt nicht. Die Kriegserfahrungen haben ihn endgültig zu Grabe getragen. Seiner Ansicht nach gingen die Kranken bereits als „verkappte Diabetiker" in den Krieg. In der letzten Auflage seiner Monographie mit S. ISAAC (Z) drückt er sich allerdings etwas vorsichtiger aus. Auch die anderen Autoren lassen sehr seltene Ausnahmen zu.

Alle lassen sie für schwere Pankreastraumen gelten, allerdings wird betont, daß das sehr große Paritäten waren, für die sie selbst keine Unterlagen hatten.

Nun ich verfüge immerhin über 3, wie mir scheint, beweisende Beispiele, von denen 2 kurz mitgeteilt seien.

1. Beispiel. 57 j. mit D. m. angeblich nicht belasteter, früher zuckerfreier Mann erleidet auf dem Wege nach Mergentheim einen schweren Automobilunfall, bei dem er mit aller Wucht mit der oberen Bauchgegend auf das Steuerrad geschleudert wurde. Der dabei auftretende heftige Schmerz wurde in Mergentheim zunächst als Gallensteinanfall gedeutet, an dem der Kranke häufiger litt. Zwei Tage später in schwerem komatösen Zustand mit Acidose, 0,500 Blut- und 4% Harnzucker in der Klinik. Nach 160 Einh. wieder bei Bewußtsein mit 0,084% Blutzucker. Am folgenden Tage allgemeiner Kräftezerfall und Tod. Bei der Sektion (Pathol. Institut Würzburg) schwere Apoplexie und blutige Infarcierung des gesamten Pankreas mit eitriger Peritonitis und Milzvenenthrombose. (Ausführliche Krankengeschichte bei STEFFENS.)

Ein völliges Analogon zu diesem Falle veröffentlichten kürzlich HOIGNE u. ZOLLIKOFER (1954).

Im 2. Falle handelte es sich um eine schwere Schußverletzung der Bauchspeicheldrüse mit jahrelang eiternder Fistel und dabei Auftreten eines schweren D. m., der den Schluß der Fistel, aus der zeitweise auch Stücke von Pankreas entleert wurden, noch um etwa 1 Jahr überdauerte, dann aber ausheilte, da anscheinend ein von Haus aus intaktes Pankreas ursprünglich vorlag.

Über eine ähnliche Beobachtung, in der D. m. allerdings nicht ausheilte, berichteten 1947 LOUYOT u. Mitarb. Sie stellten aus der Literatur fest, daß ⅓ der Kranken mit schwerer akuter Pankreasverletzung starben.

Weitere, allerdings weniger beweisende Fälle finden sich bei STERN, MEYTHALER, JACOBI, VEIL, STURM und JOSLIN (Z) (S. 85) verzeichnet.

Es kann also meines Erachtens heute kein Zweifel sein, daß schwere Pankreasverletzungen zu D. m. führen können und zwar anscheinend auch in solchen Fällen, in denen die Bauchspeicheldrüse von Geburt an intakt war. In solchen Fällen handelt es sich also um einen echten traumatischen D. m., der mit größter Wahrscheinlichkeit ohne das schwere Trauma nicht entstanden wäre. Sehr viel schwieriger zu beurteilen sind natürlich solche Fälle, in denen das die Bauchspeicheldrüse treffende Trauma (Schlag, Stoß usw.) relativ leicht waren.

Für diese verneint z. B. JOSLIN die Zusammenhangsfrage.

In solchen Fällen spielt das Trauma wahrscheinlich nur die Rolle der Auslösung der Krankheit, ist aber selbst nach den alten rigorosen Bestimmungen des Reichsversicherungsamtes von 1928 entschädigungspflichtig, da mit überwiegender Wahrscheinlichkeit anzunehmen ist, daß der D. m. bei dem wahrscheinlich minderwertig angelegten Pankreas ohne das Trauma nicht oder jedenfalls nicht zu dem Zeitpunkte kurz hinterher zur Manifestation gekommen wäre.

Auch *andersartige Pankreaserkrankungen* können einen echten Diabetes auslösen, wenn das auch in weit geringerem Umfange der Fall ist, als man denken sollte. Tumoren, Blutungen, Cirrhosen und Entzündungen, vereinzelt auch schwere Gefäßveränderungen können so wirken. Sie tun es aber nur dann, wenn sekundär der Inselapparat schwer in Mitleidenschaft gezogen und in größter Ausdehnung funktionell ausgefallen ist. Wie es von den Tierexperimenten her schon bekannt ist, genügen bereits kleine Gruppen intakter Inseln, um die Funktion des ganzen Organs selbst bei Belastung noch aufrecht zu erhalten. Vielfach sind diese Formen des Diabetes — insbesondere gilt das für die chronische Pankreatitis — dadurch charakterisiert, daß die Glykosurie sich in geringen Grenzen hält und weitgehend von der Kohlenhydratzufuhr unabhängig ist, auch auf Insulin manchmal schlechter reagiert. Folgender Fall von Diabetes, der sich an ein ungewöhnlich ausgedehntes Pankreascarcinom anschloß, zeigt diese Eigentümlichkeiten sehr gut.

49jähriger Lehrer, erblich mit Diabetes belastet. 19.. zufällig bei Untersuchung für Lebensversicherung 1% Zucker gefunden, keine Beschwerden, rasches Schwinden auf Diät. 192. von neuem Zucker, aber immer nur Spuren, nur einmal 1,4%. Gewichtsabnahme von 27 Pfund, Mattigkeit, Magen- und Darmerscheinungen.

Vom 16. Januar bis 3. Februar 19.8 in der Klinik. Anfangs 4 %₀ Zucker, später zwischen Spuren b. 1,3 .. An einem Gemüsetag mit 33 g Kh. ebenso 0,5 wie bei 100 g Brot, .00 g Milch und 110 g Kohlenhydraten im ganzen. Auf Insulin und Synthalin kein Verschwinden des Zuckers, nie Aceton. Blutzucker stets unter 0,09, nur zwei Tage vor dem Tode auf 0,1 %₀ ansteigend.

In den letzten Tagen schwere Magenblutungen und zunehmender Ikterus.

Klinische Diagnose: Carcinoma ventriculi mit Leber- und Pankreasmetastasen.

Anatomisch (Pathol. Institut Würzburg): Carcinoma solidum des Pankreas mit Einbruch in Milz und Magen, zahlreiche Metastasen in der Leber.

Pankreas ganz von dem soliden Tumor eingenommen, trotz Untersuchung von zahlreichen Stellen auch mikroskopisch überall Tumorgewebe und nirgends mehr feststellbare Reste eines Pankreasgewebes.

Trotz dieser gewaltigen Zerstörung der Drüse klinisch nur ein leichter, schwer beeinflußbarer Diabetes. Man konnte schwanken, ob man diesen Fall nach seinem klinischen Verhalten nicht unter die pankreatogenen oder nicht insulären Glykosurien rechnen sollte, aber angesichts des pathologisch-anatomischen Befundes geht das nicht an. Trotz des negativen mikroskopischen Befundes muß doch noch so viel intaktes Inselgewebe vorhanden gewesen sein, das vikariierend eintrat und schwere Schädigungen des Kohlenhydratstoffwechsels verhinderte.

Während auf diesem Gebiete heute eine weitgehende Übereinstimmung von Ärzten und Ämtern erzielt worden ist, so gilt das noch nicht für *Schädeltraumen*. Prinzipiell ist die Frage eines zentral nervösen D. m. experimentell durch meinen früheren Mitarbeiter STRIECK und andere durch Injektionsversuche ins

Zwischenhirn im positiven Sinne entschieden Fraglich ist nur die Berechtigung der Übertragung auf den Menschen

Klar und eindeutig liegen die Beziehungen in den Fallen in denen eine organische Gehirnerkrankung sei es ein Tumor eine Blutung ein paralytischer oder sonstiger entzundlicher Herd im Zuckerzentrum selbst oder in seiner nachsten Nachbarschaft liegen oder die efferenten bzw afferenten Bahnen der Zuckerregulation (BRUGSCH DRESEL u LEWY) treffen im ganzen sehr seltene Vorkommnisse Aber gerade in diesen Fallen handelt es sich meistens nur um leichte vorubergehende Glykosurien Ein echter schwerer Diabetes entwickelt sich hier so extrem selten daß der Skeptiker an zufallige Koinzidenzen denken konnte LEWY hat in einzelnen Fallen von sicherem Diabetes feinere Veranderungen in den Zellen des Zuckerzentrums beschrieben und ist daraufhin fur eine neurogene Entstehung des D m sehr energisch eingetreten Andere wie z B FALTA und LESCHCKE sind ihm darin gefolgt Aber LEWYs Befunde scheinen nicht sehr uberzeugend zu sein denn ein so ausgezeichneter Kenner dieser Materie wie L R MÜLLER hat ihnen keine genugende Beweiskraft zuerkannt

Erst recht ist es bedenklich allein aus der Tatsache daß die pathologischen Anatomen ofter besonders beim Sauglingsdiabetes anatomische Veranderungen beim Pankreas vermissen ohne weiteres abnorme Reizzustande in den nervosen Zentren und Bahnen zu postulieren

Wahrend transitorische Glykosurien nach Schadel und Gehirntraumen relativ haufig sind und vereinzelt auch bei Geisteskrankheiten vorkommen (Lit bei GISSEL) *scheint die Entwicklung eines echten D m doch sehr selten zu sein* Immerhin gibt es solche Falle wie folgendes Beispiel eines hart umkampften Falles (15 Gutachten meist aus Charitékliniken) zeigt (Genaue Krankengeschichte bei KRETSCHMER HALBERSTADT)

42 J *vaterlicherseits mit Altersdiabetes belastet Brauereidirektor steigt auf einer mit Eisen* beschlagenen Betonwendeltreppe mehre Stufen herab sturzt und schlagt dabei mit Hinterkopf und Rucken auf deren Kanten Es kommt zu einer schweren Commotio und Contusio cerebri hochstwahrscheinlich mit Schädelbasisfraktur (Röntgenbilder umstritten) Sehnervenatrophie Innenohrschwerhorigkeit epileptiformen Anfallen Potenzverlust und starkem allgemeinen Ruckgang der korperlichen und geistigen Leistungsfahigkeit *Zunächst kein Zucker* im Urin aber einige Wochen später Entwicklung eines schweren D m der sich bei meiner klinischen Beobachtung auch unter strengster Klausur in nackter Gefängniszelle als weitgehend insulinresistent verhielt

Im Gegensatz zu vielen meiner Kollegen habe ich damals die traumatische Genese der Krankheit und die Entschädigungspflicht bejaht *und bin auch gerichtlich mit meinem Ober*gutachten durchgedrungen

Einen ahnlichen Fall mit Schadelbasisfraktur nach Bombenexplosion bei welcher ein 30jahriger fruher angeblich gesunder und unbelasteter Mann 10—15 m *weit geschleudert wurde hat CARSTEN mitgeteilt*

Es ist selbstverstandlich daß auch in solchen Fallen das Kopftrauma schwer sein muß um als traumatisch anerkannt zu werden Es genugt nicht einfacher Fall oder Schlag auf den Kopf ohne anschließende Gehirnsymptome

Zum mindesten muß verlangt werden daß eine Commotio oder Contusio cerebri vorgelegen hat Daß eine solche allein schon genugt um bei Belasteten einen D m auszulosen zeigen Beobachtungen von DEMMER WALTERSKIRCHEN sowie STUTTE SCHRODER H CURSCHMANN beobachtete das gleiche nach einem schweren Sonnenstich *In solchen Fallen pflegt die Zuckerkrankheit in der Regel* unmittelbar hinterher oder hochstens einige Wochen spater einzusetzen

Falle von D m nach Hirntrauma beschrieben P MAURIAC A STURM u CRECELIUS Ich sah vor einigen Wochen einen Kollegen der bei einem schweren *Autounfall und Sturz auf den Kopf* eine Halbseitenlahmung bekam und unmittelbar hinterher eine Zuckerkrankheit

Andererseits haben Kliniker mit einem sehr großen Krankengut an Schädelverletzungen und Hirntumoren wie BODECHTEL u. TÖNNIS, OBERDISSE mit Ausnahme eines Falles von OBERDISSE, in dem nach Entfernung eines großen auf den Hypothalamus drückenden Hypophysentumors mit schwerem D. m. dieser aber latent wurde, nie einen zentralnervös bedingten D. m. beobachtet.

Auf Grund dieser und ähnlicher Beobachtungen lehnte kürzlich auch REED (1955) in einem Falle den Zusammenhang zwischen D. m. und Schädelverletzung ab. Und das gleiche gilt für die Editorials and Comments, J. Amer. Med. Assoc. 154, 1182 (1954), ref. Diab. 3, 310 (1954). Gleichwohl liegen weitere positive Angaben zu dieser Frage aus den letzten Jahren (1954) von R. PATON, PETSCH sowie BAUER vor, so daß ich bei Begutachtungen in solchen Fällen die Zusammenhangsfrage schwere Hirnschädigung—D. m. in der Regel in dem Sinne bejahe, daß die Hirnschädigung bei der Manifestation des D. m. die Rolle der mitbestimmten und daher entschädigungspflichtigen Ursache im Sinne von MARTINEK spielt. Voraussetzung ist wohl in jedem Falle ein meist vererbt minderwertiger Inselapparat.

Einen traumatischen D. m. ohne Traumen von Schädel und Bauch lehne ich im Gegensatz z. B. von WEIL stets ab, es sei denn, daß es zu einer schweren fieberhaften Infektion oder Eiterung gekommen ist.

Ein besonders schwieriges und umstrittenes Kapitel ist die Frage der Manifestation eines D. m. durch ein starkes *psychisches Trauma*. Die Möglichkeit muß ohne weiteres zugegeben werden, da es eine bekannte Tatsache ist, daß schwere seelische Erschütterungen besonders bei vegetativ sehr labilen Diabetikern, zumal Frauen, den Kh.-Haushalt verschlechtern, indem sie Hyperglykämie, Glykosurie und Insulinbedarf steigern. Meist ist das aber nur ein mehr oder weniger rasch vorübergehender Zustand, es kann sich aber auch in seltenen Fällen eine dauernde Verschlechterung entwickeln.

Entscheidend für die Frage einer psychogenen Auslösung eines D. m. ist die klinische Kasuistik. Hier gibt es mehrere Beobachtungen, die einen Zusammenhang zwischen seelischem Trauma und D. m. zum mindesten sehr nahelegen (Vgl. vor allem STERN.)

Eine besonders eindrucksvolle Beobachtung von UMBER sei hier kurz mitgeteilt. Sie betraf einen Rechtsanwalt, der in der russischen Revolution wegen angeblich antibolschewistischer Umtriebe zusammen mit seinem Bruder im Gefängnis saß. Er schwebte dauernd in völlig begründeter Todesangst. Besonders das Einschlafen war sehr gefährlich. Als der mitgefangene Bruder einmal einschlief, wurde er erschossen. Mit diesem furchtbaren Erlebnis setzten bei dem Rechtsanwalt, der früher angeblich stets gesund war, schlagartig die Symptome eines schweren D. m. ein, dem der Kranke kurz hinterher erlag. UMBER u. ROSENBERG sehen in diesem Fall in dem schweren Trauma keine Ursache, sondern nur ein auslösendes Moment für das Auftreten des D. m. Es ist wohl sicher, daß dieser Kranke ein kongenital minderwertiges Pankreas besaß, aber daß die Krankheit gerade in diesem Augenblick ausbrach, war wohl ganz zweifellos durch das ganz besonders schwere seelische Trauma bedingt. In diesem Sinn ist meines Erachtens die Frage eines Kausalzusammenhanges unbedingt zu bejahen.

Auch folgende eigene Beobachtung noch aus der Vorinsulinzeit gehört meines Erachtens hierher.

Sie betraf eine 3. j. angeblich vorher ganz gesunde Jüdin. Sie wurde unter scheußlichen Umständen vergewaltigt und kam in die Hoffnung. Während der darauf folgenden, sehr lange sich hinziehenden, äußerst peinlichen Gerichtsverhandlungen kam es zum Ausbruch eines außerordentlich schweren, in wenigen Monaten zum Tod führenden D. m. In einem solchen Fall von einem Zufall zu sprechen, scheint mir grotesk. Auch hier lag wahrscheinlich ein von Hause aus minderwertiges Inselsystem vor, dazu kam noch die Gravidität, aber die Auslösung des schweren D. m. geschah doch mit allergrößter Wahrscheinlichkeit durch das fortdauernde schwerste seelische Trauma. Weitere Fälle eigener und fremder Beobachtung habe ich 1953 und 1954 zusammengestellt. Zahlreiche weitere finden sich in Arbeiten von TUTTLE, MIRSKY, HAUCH u. SCHLIACK (unter KATSCH), so daß es für mich keinem Zweifel unterliegt, daß es bei Belasteten einen psychogen ausgelösten D. m. geben kann.

Natürlich bedarf jeder derartige Fall einer besonders kritischen Analyse, ehe die Frage des Kausalzusammenhanges bejaht wird. Auch der Krieg, besonders der

letzte hat fast dauernd schwerste seelische Strapazen und oft Todesnähe mit sich gebracht ohne daß es zu einem D m kam

Wie ist hier die Frage des Kausalzusammenhanges bei einem dann eintretenden D m zu beantworten? Auch hier sind wieder 2 Fragen streng zu unterscheiden die einer *echten primären Entstehung und einer Entschädigungspflicht* (vgl dazu REINWEIN) Die erstere dürfte fast nie vorliegen *Fast immer handelt es sich um* ein kongenital minderwertiges Pankreas Daß dies es aber spezifisch erkrankte und zwar zu der Zeit oder überhaupt das ist oft durch die schweren Belastungen des Krieges mit ganz überwiegender Wahrscheinlichkeit bedingt und muß entschädigt werden

Natürlich muß die K D B Frage von Fall zu Fall sehr sorgfältig geprüft werden Generell möchte ich sie nur für Frontkämpfer in schweren langdauernden Schlachten besonders Kesselschlachten bejahen denn hier kommen noch die gewaltigen körperlichen Strapazen bei oft völlig unzureichender Ernährung hinzu Bei Etappendienst wird man mit der Anerkennung schon sehr viel zurückhaltender sein und für den Heimatdienst wird man im allgemeinen einen Zusammenhang ablehnen es sei denn daß er im Bombenhagel oder unter Verhältnissen die dem Frontdienst sehr nahe kommen ausgeübt wurde

Nach dem *ersten Weltkrieg war man* wie SCHMIDT bei der Durchsicht von 1178 Versorgungsakten feststellte in der Bewilligung von Kriegsrenten bei Zuckerkranken sehr großzügig Die K D B wurde fast immer anerkannt selbst bei *Heimatdienst*

Erst mit der Erkenntnis der Seltenheit des Kriegsdiabetes wurden vor allem durch den Einfluß von C v NOORDEN u UMBER die Bestimmungen sehr wesentlich *verschärft* (vgl z V die Entscheidung der Reichsversicherungsanstalt vom 9 Oktober 1928)

Für die Anerkennung einer K D B wurden 3 Voraussetzungen verlangt

1 daß keine Tatsachen vorliegen die für das Bestehen einer Stoffwechselstörung vor dem Unfall bzw dem Kriege sprechen

2 daß die Frist zwischen Unfall bzw Kriegsdienst und ersten klinischen Erscheinungen kurz ist (maximal etwa 1/2 J)

3 daß das Trauma die Bauchspeicheldrüse betroffen hat

In dieser auch heute noch gültigen weil noch nicht geänderten Fassung welche die experimentellen und klinischen Erfahrungen der letzten Jahrzehnte in keiner Weise berücksichtigt sind diese Bestimmungen weit überholt VEIL GRAFE MEYTHALER JACOBI und CARSTEN *haben darauf mit aller Deutlichkeit hingewiesen* Schädeltraumen schwere seelische Erschütterungen Infektionen und schwere Kriegseinwirkungen müssen in besonders gelagerten Fällen bei bald hinterher auftretendem D m als entschädigungspflichtig angesehen werden VEIL und STURM gehen allerdings viel zu weit wenn sie fast jede Art von Unfall und Verletzung irgendwie erheblicher Art als auslösende Ursache eines D m der quasi reflektorisch bedingt sei betrachten Theoretisch spekulativ sind natürlich solche Einwirkungen möglich und gerade die heute so modern gewordene Lehre von SPERANSKI *legt sie vielleicht vermehrt nahe*

Aber wir dürfen den Boden der Tatsachen nicht verlassen und verlangen Beweise daß solche Zusammenhänge tatsächlich vorliegen oder zum mindesten wahrscheinlich sind Wollte man den weitgehenden Standpunkt von VEIL u STURM in dieser Frage akzeptieren was übrigens meines Wissens bisher kein Kliniker getan hat so wäre die Begutachtung außerordentlich einfach und wir kämen wieder auf den Standpunkt kurz nach dem ersten Weltkriege mit seiner fast generellen Anerkennung einer KDB zurück Im Jahre 1953 ist veranlaßt durch einen Artikel von mir Anlage und Unfall eine sehr lebhafte Diskussion in den Ärztlichen Mitteilungen

(Heft 24 S 686 1955) uber die Gutachten besonders bei anlagemaßigen Krankheiten gefuhrt worden bei der die Ansichten zum Teil sehr schroff gegenuberstanden doch kann auf diese Dinge an dieser Stelle nicht weiter eingegangen werden

Um die heute bestehende Verwirrung und Uneinheitlichkeit der Rechtsprechung zu beseitigen ist es dringend notwendig daß fur das Bundesgebiet neue Richtlinien herausgegeben werden welche dem gegenwartigen Stande unseres Wissens auf diesem Gebiete Rechnung tragen

Daß ein bereits vorhandener D m durch ein Trauma verschlimmert werden kann ist wohl kaum zu bestreiten Vor allem K STERN fuhrt dafur aus der Literatur (SPITZER LENNHOFF SCHWARZ GRUBE u a) uberzeugende Beispiele an Entscheidend im Einzelfall ist auch hier die Schwere des Traumas und der Nachweis einer dauernden Verschlimmerung der Zuckerkrankheit

Gefaßerkrankungen fuhren anscheinend nur selten zu einem D m JOHN teilt einige solcher Falle mit Bei Altersdiabetikern findet man manchmal schwere Sklerosen der Pankreasarterien doch kommen die gleichen Veranderungen auch ohne D m vor Voraussetzung ist also ein minderwertiger Inselapparat

KAUVAR u GOLDNER beschrieben einen D m nach Coronarinfarkt Bei solchen sind oft auch mit Fieber einhergehende Storungen des Kh Stoffwechsels ziemlich haufig In der Regel pflegen sie aber transitorischer Natur zu sein Über einen D m unmittelbar nach schwerer E CO-Vergiftung berichteten kurzlich RAUSCH und LADWIG

Literatur

Von den vielen Zehntausenden von Arbeiten uber die Zuckerkrankheit sowie die Pathologie des Kohlenhydratstoffwechsels sind im folgenden in der Hauptsache die neuen Arbeiten bis einschließlich 1953 — einige auch 1954 bis 1957 — die der vorstehenden Darstellung zugrunde gelegt wurden angefuhrt

Neuere und besonders wichtige altere zusammenfassende Darstellungen des Gesamtgebietes (Z)

ACHARD CH Troubles les échanges nutritifs Bd I Paris Masson & Cie 1926 — ALLEN F M Studies concerning glycosuria and diabetes Boston Leonard 1913

BARACH J H Diabetes and its treatment New York Oxford Univ Press 1949 — BERTRAM F Die Zuckerkrankheit 2 Aufl Leipzig Georg Thieme 1939 4 Aufl Stuttgart Georg Thieme 195 — BOLLER R Diabetes mellitus Wien u Innsbruck Urban & Schwarzenberg 1950 — BOSE A Handbook on diabetes mellitus and its treatment 2 Aufl Calcutta Thaker Spink & Co 1934 — BOULIN R Diabète sucré Encyclopédie Médicale Chirurgicale Paris 1936

CANTANI Diabetes mellitus (deutsch von S HAHN) Berlin 1880 — CHABANIER H M LEBERT et C LOBO ONELL Physiopathologie et traitment du diabete sucré Paris Masson & Cie 19 9 — COLWELL A R Diabetes mellitus in general practice Chicago Dearborn 1947 — CONSTAM G R Therapie des Diabetes mellitus Basel Benno Schwabe & Co 1950

Diabetes J Amer Diab Assoc 1/ (1952/53) — *Diabetes Abstracts* Publ for the americ Diabetes Association by the Lilly Research Laboratory Bd 1—10 New York 1941—1951 DUNCAN G G Diabetes and obesity Philadelphia Lea a Febiger 193 — Diabetes mellitus in diseases of metabolism herausgeg von G G DUNCAN 2 Aufl S 698 Philadelphia u London 1947 — Diabetes mellitus Philadelphia W B Saunders Company 1951 Monogr

ESCUDERO P Traitment du diabete Paris N Maloine 19 — Diabetes Aglucosurico Barcelona Manuel Marin 1930

FALTA W Die Zuckerkrankheit 3 Aufl Berlin u Wien Urban & Schwarzenberg 1944 4 Aufl FALTA HOGLER Hall Marhold 19 3 — FRANK E Pathologie des Kh Stoffwechsels Basel Benno Schwabe & Co 1946 — Pathologie des Kohlenhydratstoffwechsels Basel Benno Schwabe & Co 1949 — Der Diabetes als Speicherkrankheit Istanb Contrib Clin Sci Nr 3 4 (1953) — FRERICHS Diabetes Berlin (1884)

GRAFE E Der Diabetes mellitus In Neue Deutsche Klinik v G u F KLEMPERER Bd 2 S 631 19 8 — Die Krankheiten des Stoffwechsels und ihre Behandlung Berlin Springer 1931 — Metabolic diseases and their treatment Philadelphia u London Lea a Febiger 1933 — Ernährungs u Stoffwechselkrankheiten In Lehrbuch der inneren Medizin herausgeg von SCHWIECK JORES 6 u 7 Aufl Bd S 157 Berlin Heidelberg Göttingen Springer 1949 — Die Erkrankungen des Kohlenhydratstoffwechsels in Hdb d inn Med VII 2 S 10 (19) — GREIFF G Diabetesprobleme Leipzig Georg Thieme 19

HANSEN P Diabetes in Bergen 1925—1941 Oslo J Grundt 1946 — HEINSEN H A Die Zuckerkrankheit Klin der Gegenwart 2 541 (1956) — HIJMANS VAN DEN BERGH Vorlesungen uber die Zuckerkrankheit Berlin Springer 1926 — HIMSWORTH H P Gouldstonian lectures on the mechanism of Diabetes mellitus Lancet Juli 1939

JORES A Therapie des Diabetes mellitus und hormonale Regulation des Kh Stoffwechsels Hamburg Nolke 1947 — JOSLIN E P The treatment of diabetes 3 Aufl 1923 (auch ubersetzt) 6 Aufl Philadelphia u New York Lea a Febiger 1937 — JOSLIN E P H F ROOT P WHITE A MARBLE and C C BAILEY The treatment of diabetes mellitus 8 Aufl Philadelphia Lea a Febiger 1946 9 Aufl 1952 — KAEDING A Diabetes Komplikationen Stuttgart Enke 1956

LABBÉ M Le traitement du diabete 3 Aufl Paris Masson & Cie 1929 — Leçons cliniques sur le diabete Paris Masson & Cie 1933 — LAWRENCE P D The diabetic Life its Controll by diet and Insulin 15 ed Boston 1955 — LEDEBUR S V Das Pankreas In OPPENHEIMERS Handbuch der Biochemie Erg Bd 3 S 902 1936 — LE GENDRE P Troubles et maladies de la nutrition in Nouveau traité de médecine Bd 7 herau geg von POGNER WIDAL u TEISSIER Paris Masson & Cie 1924 — LICHTWITZ L Diabetes In Handbuch der inneren Medizin 2 Aufl von G v BERGMANN u R STAEHELIN Bd IV/1 Berlin Springer 1926

MACCLEAN Modern methods in the diagnosis and treatment of glycosurie and diabetes London Constabl & Co 1922 — MAURIAC P Le traitment du diabéte en pratique médicale Paris Masson & Cie 1941 — MOLLERSTROM Das Diabetesproblem Leipzig Georg Thieme 1943

NAUNYN B Der Diabetes mellitus Wien Holder 1906 — NOORDEN C v u S ISAAC Die Zuckerkrankheit und ihre Behandlung 8 Aufl Berlin Springer 1927

PETRÉN Diabetes studier Kopenhagen Gyldendalske Boghandel 1923 — PIRQUET C VON u R WAGNER Die Ernahrung des Diabetes Berlin u Wien Urban & Schwarzenberg 1928 — PRIESEL R u P WAGNER Die Zuckerkrankheit und ihre Behandlung im Kindes alter Leipzig Georg Thieme 1932

RABINOWITSCH J M Diabetes mellitus Toronto The Macmillan Comp of Canada 1933 — RATHERY F Le diabète sucré Paris E Flammarion 1922

SCHUMACHER H u J Einst u jetzt 100 Jahre Diabetes mellitus Munch med Wchr 1956 517 — STAUB H Kohlenhydratstoffwechsel Insulin und Diabetes Stuttgart Thieme 1956

THANNHAUSER S Lehrbuch des Stoffwechsels und der Stoffwechselkrankheiten Munchen J F Bergmann 1929

UMBER F Diabetes mellitus In Ernahrung und Stoffwechselkrankheiten 2 Aufl Urban & Schwarzenberg 1925 3 Aufl 1929 — Die Stoffwechselkrankheiten in der Praxis 3 Aufl Munchen u Berlin J F Lehmann 1939

WAREMBOURG H Les hyperglicémies Paris Masson & Cie 1936 — WHITE P Diabetes in childhood and adolescence Philadelphia Lea a Febiger 1932 — WIECHMANN E Die Zuckerkrankheit Munchen J F Lehmann 1953 — WILDER R M Clinical diabetes mellitus and hyperinsulism Philadelphia W B Saunders Company 1940 — Clinical diabetes mellitus and hyperinsulism Philadelphia u London W B Saunders Company 1949 — WOHL M G Dietotherapy Philadelphia W B Saunders Company 1945

Einleitung

BERTRAM F Zur Pathogenese der Regulationskrankheiten Dtsch med Wschr 1950 97 134

CONSTAM G R Ist der Diabetes mellitus durch Insulininsuffizienz bedingt? Schweiz med Jb 29 (1949)

GRAFE E *Der Diabetes mellitus* als endocrine Regulationsstorung Ref auf 57 Kongr fur Inn Med Verh S 174 1951

HIMSWORTH H P The syndrom of diabetes mellitus and its causes Lancet 1949 465 — HOUSSAY B A Diabetes as a disturbance of endocrine regulation Amer J Med Sci 193 581 (193)

KATSCH G Regulationskrankheit Diabetes Klinik u Praxis 1946 17 36

PANNHORST P Der Diabetes mellitus als Regulationsstorung und Erbkrankheit Ärztl Wschr 1948 7

SOSKIN S Endocrinology 26 (1940) — Physiologic Rev 21 (1941)

Historisches

ALLEN F M E STILLMAN and R FITZ *Monogr Rockefeller Inst Med Res* 11 1 (1949)

DOHAN F C and F D W LUKENS Experimental diabetes produced by the administration of glucose Endocrinology 42 244 (1948) — DUNN J S H L SHEEHAN and N G B MCLETCHIE Lancet 1943 484

HOUSSAY B A Thyroid and metathyroid diabetes Endocrinology 35 158 (1944)

INGLE D J *Diabetogenic effect of some cortinlike compounds* Proc Soc Exper Biol a Med 44 176 (1940)

ROTSCHUH K E Geschichte der Physiologie Berlin Gottingen Heidelberg Springer 1953

SCHUHMACHER H u F Münch med Wschr 1936 51 — STRIECK, F Verh dtsch Ges inn Med 1937 1 9
YOUNG F G Permanent experimental diabetes produced by pituitary (anteriorlobe) injections Lancet 1937 37

Mortalität Morbidität und Ätiologie

AARSETH J N Chronic relapsing pancreatitis Associated with pancreatic calcification diabetes mellitus and steatorrhoea Nord Med 44 1067 (1950) — ALLEN F M Glycosuria J Metabol Res 1 1 (1922)
BARACH J H Arch Int Med 39 636 (1927) —BAUER G H Metabolism 14 13 (1954) — BENCE JONES Med Tim a Gaz 1 58 (1865) — BLEISCH V P u a Familiar diabetes mellitus in mice associated with insulinresistance obesity and hyperplasia of the islands of Langerhans Amer J Path 28 369 (1952) — BODECHTEL G Zur Klinik des vegetativen Nervensystems Ref auf dem 54 Kongr fur Inn Med Karlsruhe 1948 — BRUGSCH J TH DRESEL u L LEWY Z f exp Path u Ther 21 358 (1920) — BRULL, L Clinic notes on diabetes III dorsolumbar irradiation Diabetes Tuberculosis Rev med Liège 3 243 (1948) — BURNSTEIN N and MCPATTERSON Heredity in diabetes Report of five generations of diabetic family South Med J 42 119 (1949)
CAMMIDGE J I Brit Med J 1928 38 — Lancet 1934 393 — CAPSTEN M Ärztl Wschr 1949 Nr 45/46 — CRECELIUS W Ein Beitrag zur Frage der hypophysär diencephalen Dysregulationen Dtsch Z Verdgs usw Krkh 11 91 (1951) — CURSCHMANN H Klin Wschr 1934 511
DEMMER u WALTERSKIRCHEN Wien Z inn Med 194 — DOHAN F C and F D W LUKENS Experimental diabetes produced by the administration of glucose Endocrinology 42 44 (1948) — DRESCHER S Arch Verdgskrkh 55 (1934) — DUBLIN L J JIMENIS and H H MARKS Proc A soc Life Ins Med Direct Amer 1 34 (1934) — DUBLIN L and H H MARKS Mortality from diabetes throughout the world Diabetes 1 205 (195)
Erhebung n der Reichsärztekammer zit bei G SCHMIDT
FLEISCH A D r Diabetes mellitus eine Krankheit des Wohlstandes Schweiz med Wschr 1947 109 — Diabetes mellitus Krankheit des Wohllebens Dia méd 20 1654 (1948)
GAMELIN A u Mitarb Depressed condition and provoced hyperglycaemia The rôle of emotionel shock in the diencephalohypophyseal glucoregulatory system Presse méd 5 78 (1949) — GENDEL and BENJAMIN New England J Med 34 556 (1946) — GISSEL Chirurg 1933 H 1 5 6 — GOTTSTEIN A u F UMBER Dtsch med Wschr 1916 1309 — GRAFE E Zur Frage d s traumatischen und Kriegsdiabetes und eine Begutachtung Med Klin 1938 Nr 12/13 — Zur Begutachtung der Diabetiker Leb nsvers Med 2 41 (1950) — Der Diabetes mellitus al endocrine Regulationskrankheit 57 Kongr inn Med Wiesbaden Verh 1951 — Zur Beurteilung des Zusammenhangs zwischen Unfall und Kriegsschaden und Stoffwechselkrankheiten Münch med Wschr 1953 Nr 15 448 — Anlage und Unfall Dtsch med Wschr 1954 1 45 — GRAHAM G J Roy Inst Publ Health Hyg 13 2 7 (1950) — GRIFF C Münch med Wschr 191 968 — Diabetesprobleme Leipzig Georg Thieme 1942 — GROTE L R Neuzeitliche Diabetesbehandlung Erg inn Med 18 (1933) — GUNTHER H Sammlung und Auswertung ärztlicher Gutachten H 38 Leipzig 1940 nd sozialmed Schriftenreihe Arbeit und Gesundheit herausgeg von MARTINECK H 38 S 206 1941
HANHART E Erbpathologi d s Stoffwechsels In Handbuch der Erbpathologie Bd 4 2 Hälfte S 06 1940 — Helvet med Acta 14 4 3 (1947) — HANHART E Neue Beiträge zur Kenntnis les Diabetes mellitus Helvet med Acta Ser A 14 3 243 (194) — Neue Forschungsergebnisse uber die Vererbung des Diabetes mellitus sowie Anhaltspunkte fur seine primäre Genese im Stammhirn Arch Klaus Stiftg Vererbungsforsch usw 25 586 (1950) — Zur Vererbung des Diabetes mellitus Schweiz med Wschr 1951 II 7 — HANHART E u R LUCKSINGER Über die Bedeutung der erbmäßigen Gleich bzw Ungleichheit (Homo und Heterogenie) fur die Erbprognose klinischer Merkmale des Diabetes mellitus und d r recessiven Taubstummheit Schweiz med Wschr 19 1 Nr 30 6 — HANSEN P Diabete morbidität und Erblichkeit Tidsskr Norsk Laegefor 69 (19) Ref Zbl inn Med 14 30 (1953) — HARRIS H The familiar distribution of diabetes mellitus a study of the relativs of 1241 diabetes propositi Ann of Eugen 1 95 (1950) — HELLEMANS N Acute onset of familial diabetes mellitus Nederl Tijdschr Geneesk 1948 2097 — HIMSWORTH H P Clin Sci 2 6 95 11 (193) — Lancet 1936 I — HOFF F Med Klin 1948 363 — HORSTMANN P En diabetikertælling i Odense amt 1 Dez 1949 Ugeskr Laeg (dän) 112 1437 (1950)
JACOBI J u F MEYTHALER Zur Frage des traumatischen Diabetes mit besonderer Berucksichtigung seiner Begutachtung Erg inn Med 45 189 (1933) — JENNY F Gedank n zum Thema Diabetes mellitus und Unfall Z Unfallmed u Berufskrkh 43 107 (1950) — JOHN H J (Cleveland) Diabetes in children Ann Int Med 8 198 (1934) —

Mod Med 17 68 (1949) — J of Pediatr 35 723 (1949) — Ann Int Med 33 975 (1950) —
John J Praediabetiker Was wird aus ihnen? Amer J Digest Dis 17 219 (1950) —
Jones Zit bei C v Noorden u S Isaac (Z) 1927 — Joslin E P Trauma and diabetes in
trauma and disease Brahdy and Kahn Eds Philadelphia Lea a Febiger 1937 2 Aufl 1941
Kautar I J and M G Goldner New concept of traumatic diabetes Amer J Med.
5 159 (1948) — King Med Clin North Amer 883 (1949) — Kisch Munch med Wschr
1911 13 — Knorre G v Die gegenwartige Diabetesmorbidität in Deutschland unter
besonderer Berucksichtigung Sachsen Anhalts Z inn Med 6 725 (1951) — Kretsch
mer H Klin Wschr 1946 4? — Kries J v Beitrag zur Genetik des Diabetes mellitus
Z menschl Vererbgs u Konstit lehre 31 408 (1953) — Lande Klin Wschr 1931 359 — Leyser H
Labbé M Ann Méd ? 541 (1927) — Lenz F Die krankhaften Erbanlagen In Baur Fischer
Arch Rassenbiol 31 139 — Lenz F Die krankhaften Erbanlagen In Baur Fischer
Lenz Menschliche Erblichkeitslehre 4 Aufl Munchen J F Lehmann 1936 — Liesle and
Lotter Arch of Otolaryng 14, 437 (1931) — Louyot u Mitarb Diabetes through trauma
tism of the trunk Presse méd 54 610 (1947)
Marble A Infections in diabetes in Joslin u Mitab Treatment of diabetes mellitus
(Z) 9 Aufl S 436 1952 — Martineck Zit bei G Schöneberg Die arztliche Beur
teilung Beschadigter Darmstadt Steinkopff 1952 — Mauriac P Traumatischer Diabetes
mellitus Presse méd 54 302 (1949) — Mayer J u a Science (Lancaster Pa) 117
745 (1951) — Medical Department of the United States army in the Worldwar I Washington
192? — Mirsky J A Emotional factors in the patient with diabetes mellitus Bul Menning
ger Clin 12 187 (1948)
Nagel O Die Verbreitung des Diabetes mellitus im Gau Mainfranken Inaug Diss
Wurzburg 1943 — National Office of Vital Statistics of the US Pbl Health 2? No 57 (1946)
Oberdisse K Der Kohlenhydratstoffwechsel bei organischen Erkrankungen im Sella
bereich Dtsch Arch klin Med 198 2?7 (1951) — Oberdisse K u W Tönnis Patho
physiologie Klinik und Behandlung der Hypophysenadenome Erg inn Med N F 4 975
(1953) und als Monographie Springer Verlag (1953)
Paton A and C P Petch Brit Med J 858 (1954) — Pausch H Psychisches Trauma
und Diabetes mellitus Med Klin 1951 577 — Paval J The rôle of pancreatitis in the
etiology of diabetes Presse méd 5? 38 (1947) — Poulsson E The Influence of diet on the
carbohydrate assimilating power of diabetes Acta med scand (Stockh) Suppl 123 1 (1941)
Payson S W O Fisher and W K Ingram Endocrinology 53 175 (1938) — Rausch F
u W Ladwig Klin Wschr 1954 1053 — Redetzki H Die soziale Bedeutung des
Diabetes mellitus und seine Berucksichtigung in sozialmedizinischer Hinsicht Dtsch Ge
sundheitswesen 7 152 980 (1952) — Reed J A Diabetes 4 377 (1953) — Reinwein H
Das arztliche Gutachten im Versicherungswesen herausgeg von Fischer u Molineus
Bd 2 S 665 Leipzig Johann Ambrosius Barth 1937 — Pickets H u a Spontaneous
diabetes in the dogs An account of eight cases Diabetes 2 4 288 (1953) — Rooth G Acta
med scand (Stockh) 149 61 (1954) — Rudolph W Schweiz med Wschr 1941 388
Schliack V Zur Rolle psychischer Traumen in der Diabetespathogenese Wiss Z Univ
Greifswald 1 4—7 Sonderh fur 65 Geburtst von G Katsch S 2?2 (1951/52) — Unter
suchungen uber die reale Diabeteshaufigkeit Z inn Med 7 1049 (1952) — Statistisch
klinische Diabetesfragen Leipzig Akademische Verlag gesellschaft Geest & Portig 1953 —
Schlotthauer C F and J A S Millar Diabetes mellitus in dogs and cats J Amer
Vet Med Assoc 118 31 (1951) — Schmidt G Z menschl Vererbgs u Konstit lehre 7
443 (1943) — Schmitz R Prognose und Therapie der Zuckerkrankheit Bonn 189? —
Schur H Z klin med 1 3 800 (1933) — Seckel H Z klin Med 10? 195 (1925) —
Sharkey Th P u Mitarb Diabetes detection drive in Dayton (Ohio) J Amer Med Assoc
144 914 (1950) — Spiegelman and H H Marks Amer J Publ Health 36 26 (1946) — Stef
Sroka K H Zuckerkrankheit und Elektrizitat Klin Med (Wien) 7 218 (1952) — Stein
fens A Zur Kenntnis des Diabetes durch Trauma Inau Diss Wurzburg 1936 — Ann Int
berg A G and R M Wilder Proc Staff Med Mayo Clin 25 625 (1950) — Ann Int
Med 36 1285 (1952) — A study of the genetics of diabetes Amer J Human Genet 4 113
(1952) — Steiner F Dtsch Arch klin Med 178 497 (1936) 189 231 (1938) — Stern R
Über traumatische Entstehung innerer Krankheiten 3 Aufl Jena Gustav Fischer 1930 —
Strauss H Die Stoffwechselkrankheiten In v Schjernings Handbuch der arztlichen Er
fahrungen im Weltkriege 1914—1918 Bd 3 S 597 (1921) — Strieck F 49 Ges fur Inn
Med Verh S 129 1937 — Storm A Diabetes als Schadigungsfolge Die Medizinische 1953
Nr 15 — Stutte u Schroder Ärztl Wschr 1948
Then Berg Arch Ras enbiol 3 291 (1938) — Thonbridge P F Lancet 893 1953 —
Tutle I G M D 4 0 (1949) ref Diab Abstr 9 117 (1950)
Ullmann H Med Welt 1928 3 — Umber F u Rosenberg M Klin Wschr 19?
5 u 6
Veil W H u A Sturm Die Pathologie des Stammhirns etc Jena Fischer 1942

c) Spezielle pathologische Physiologie des Stoffwechsels beim Diabetes mellitus des Menschen

In diesem Kapitel sollen die Besonderheiten des Stoffwechsels bei der menschlichen Zuckerkrankheit zur Darstellung gebracht werden Hinsichtlich der physiologischen Grundlagen die naturlich auch fur den D m weitgehend Gultigkeit haben sei auf die fruheren Abschnitte verwiesen

α) Der Gesamtstoffwechsel

Das Studium der Gesamtoxydationen beim D m hat eine sehr lange widerspruchsvolle Geschichte (Lit bis 1923 bei E Grafe bis 1936 sehr eingehend bei Du Bois) aber heute durfte dies umstrittene Gebiet wohl im wesentlichen wenigstens fur unkomplizierte Falle geklart sein Es hat nicht nur theoretische sondern auch eminent praktische Bedeutung weil von den Ergebnissen die Entscheidung uber den Calorienbedarf der Zuckerkranken abhangt

Schon Pettenkofer u Voit (1867) beschaftigten sich in ihren ersten Respirationsversuchen mit diesen wichtigen Fragen und bis in die Neuzeit hinein sind weit uber 150 Arbeiten mit vielen Tausenden von Untersuchungen diesen Problemen gewidmet Nur die wichtigsten Etappen seien hier kurz skizziert

Eins der auffallendsten Symptome der Zuckerkrankheit ist die Abmagerung die im allgemeinen um so starker ist je schwerer die Krankheit ist Heute in der Insulinara sehen wir allerdings den schweren Diabetes maigre nur noch selten Die Ursachen der großen Gewichtsabnahmen liegen klar zutage Es sind die großen Calorienverluste im Harn durch die Zuckerausscheidung (4 2 Cal pro 1 g) und in schweren Fallen die Ketonkorperausscheidung (7 5 Cal pro 1 g Aceton und 7 5 pro 1 g Acetessigsaure) Dazu kommen die großen Wasserverluste die meist zur Verdunnung des Zuckers behufs Entlastung der Nieren erforderlich sind

Die Frage ob außerdem noch Stoffwechselsteigerungen vorliegen wie fruher meist angenommen wurde konnte nur durch Respirationsversuche entschieden werden

Pettenkofer u Voit und die meisten anderen ersten Untersucher fanden keine sicheren Abweichungen von der Norm Der erste der sichere Steigerungen mitteilte war (1906) Magnus Levy [Lit bei Du Bois (Z)] Spater (1910 1912 und 1923) setzten dann die umfassenden Respirations und Calorimeteruntersuchungen von Benedict und Joslin ein die in 3 großen Monographien niedergelegt wurden Sie brachten wechselnde Resultate und damit noch keine Klarheit Anfangs wurden Steigerungen bis +15 bis 20% in sehr schweren Fallen gefunden Es entsprach das den ersten Tierversuchen beim experimentellen Pankreasdiabetes von Falta Grote u Staehelin Hier gingen allerdings die Erhohungen bis zu +88 5% hinaus aber es ließ sich spater nachweisen daß diese hohen Zahlen durch Fieber und Sekundarinfektionen bedingt waren Wurden solche vermieden wie bei Hedon Enderlen u a so reduzierten sie sich auf 3—28%

Im 1 Teile der großen Serie von Benedict u Joslin (661 Respirationsversuche bei 113 Diabetikern) betrug die Steigerung +12% im Durchschnitt in spateren Untersuchungen anken aber die Zahlen auf —10% und als dann die Unterernahrungstherapie von Allen systematisch durchgefuhrt wurde sogar auf —22% mit Tiefstwerten von —30 bis 40%

Wechselnde Resultate fanden auch Du Bois Allen u du Bois Lusk Booth by Polly Graff u Mitarb neuerdings Bürger u Patzold sowie Wehr u Knick (dort Lit) Fisher u Kleinermann Geissler u a

Entscheidend fur den Ausfall der Untersuchungen ist anscheinend die vorhergehende Ernahrung und der Ernahrungszustand Sind beide Faktoren normal so

bewegt sich auch der Grundumsatz fast immer in den normalen Grenzen von ± 15 bis 20% für die Einzelperson und um 0% für große Reihen Das gilt auch für das allerdings nur selten untersuchte Koma (RICHARDSON u MASON)

Wenn auch die Differenzen in den abweichenden Versuchen noch nicht restlos geklärt sind — 100%ige Übereinstimmungen gibt es ja beim Menschen und biologischen Methoden nicht — so kann doch als praktisches Ergebnis der zahllosen Versuche für Ernährungszwecke festgestellt werden daß der Calorienbedarf des Zuckerkranken von dem des Normalen im allgemeinen nicht abweicht Diese Feststellung gilt allerdings nur für den unkomplizierten D m in einem annähernd normalen Ernährungszustand Liegen Komplikationen wie Infektions Nieren und Kreislaufkrankheiten vor d h also Leiden die an sich die Gesamtoxydation steigern so können die Grundumsatzzahlen erhöht sein wie ältere und neue Untersuchungen an einem sehr großen Material von BÜRGER u Mitarb PÄTZOLD WEHR und KNICK (hier Lit) zeigen Sie fanden in den allerdings abnormen Jahren 1944—1948 in 9 1—26 3% Steigerungen über +20% und 1 2—11 5% Senkungen unter —20% letzteres wahrscheinlich durch Unterernährung bedingt die in der Ostzone damals besonders ausgesprochen war

Welches *Nährmaterial* wird nun im Organismus des Diabetikers verbrannt? Den besten wenn auch wegen der vielen auf ihn einwirkenden Faktoren nicht absolut zuverlässigen Anhaltspunkt dafür geben die respiratorischen Quotienten ($RQ = \frac{CO_2}{O_2}$) Alle einwandfreien Untersuchungen stimmen darin überein daß diese beim Zuckerkranken tiefer liegen als die normalen Durchschnittswerte und zwar um so tiefer je schwerer das Leiden ist Sie liegen in den schwersten Fällen bei 0 72 bis 0 73 oder bei entsprechenden Korrekturen für verbranntes Eiweiß und gebildete Ketokörper bei 0 71 dem Werte für reine Fettverbrennung oder etwas darüber Kleine Mengen von Zucker werden meines Erachtens immer verbrannt aber sie lassen sich im Respirationsversuch nicht immer sicher fassen Ganz vereinzelt sind in der Literatur auch von zuverlässigen Beobachtern abnorm tiefe und abnorm hohe Zahlen für RQ mitgeteilt und haben zu allen möglichen Deutungsversuchen geführt auf die hier nicht näher eingegangen werden kann [Lit und Diskussion bei DU BOIS (Z)] Bei abnorm niedrigen Werten (0 65 bis 0 68) wurde an eine Zuckerbildung aus Fett gedacht die theoretisch sie erklären könnte Fände eine solche in irgendwie nennenswertem Umfange statt so müßte sie im Respirationscalorimeter durch Differenz der direkten und indirekten Calorimetrie gefaßt werden können Nach den sehr sorgfältigen Untersuchungen von LUSK DU BOIS u Mitarb stimmen aber beide innerhalb der Fehlergrenzen der komplizierten Methodik und Berechnungsart völlig (0 15% Abweichung) überein Trotzdem kann eine Zuckerbildung aus Fett oder Eiweiß die heute meist beim Diabetiker angenommen wird vorgelegen haben aber der gebildete Zucker mußte dann sofort verbrannt worden sein Solche Zwischenstadien lassen sich aber heute mit den genannten Methoden nicht fassen

Verfüttert man Kh so steigen in den leichteren Fällen die Gesamtoxydationen (spezifisch dynamische Wirkung) und die RQ an wenn auch selten über 0 8 Je schwerer die Krankheit um so geringer die Ausschläge für beide Faktoren die in den schwersten Fällen sich überhaupt nicht sicher ändern

Bei *Eiweißzufuhr* kommt es stets zu einer spezifisch dynamischen Wirkung wenn auch in schweren Fällen geringer als in der Norm RQ steigt wenn überhaupt nur sehr wenig an Fettzufuhr bedingt keine Ausschläge

Muskeltätigkeit läßt RQ unverändert oder senkt ihn etwas (GRAFE u SALOMAN RICHARDSON u LEVINE) berechnet man aber auf Grund der stark gestei

gerten Verbrennungen den Kh-Umsatz, so erweist sich dieser gegenuber dem voraufgegangenen Nuchternwert in der Regel als deutlich gesteigert, ein wichtiger Hinweis fur die Notwendigkeit starker Muskelbetatigung beim D. m.

β) Der Eiweißumsatz

Der experimentelle Pankreasdiabetes geht stets mit einer Steigerung des Eiweißstoffwechsels einher, was schon MINKOWSKI feststellte. FALTA, GROTE u. STAHELIN und nach ihnen viele andere [Lit. und eigene Untersuchungen bei GRAFE (Z)] fanden Steigerungen bis auf das 2—2½fache. Zum großen Teil sind diese aber wie beim Gesamtumsatz durch fieberhafte Infektionen bedingt. Sind die Wunden erst verheilt, wie es unter Insulinschutz moglich ist, so reduzieren sich die Werte auf + 28—66% (HÉDON, ENDERLEN u. a.), sind aber stets deutlich erhoht. Das gleiche gilt fur den Alloxandiabetes (BAILEY u. BAILEY, DUNN u. LETCHIE, GOLDNER u. GOMORI u. a. [Lit. bei BAILEY]), doch sind hier die Steigerungen der Eiweißverbrennungen im Durchschnitt geringer.

Im Gegensatz zum experimentellen Diabetes der Tiere bewegt sich der Eiweißumsatz beim menschlichen D. m. durchaus in normalen Grenzen von etwa 10 bis 12 g pro Tag bei gewohnlicher Ernahrung (MAGNUS-LEVY, LUTHJE, MCCLELLAN u. Mitarb. u. a. [Lit. bei E. GRAFE]).

Ein N-Gleichgewicht oder ein N-Ansatz laßt sich mit den gleichen Mengen Eiweiß erzielen wie in der Norm. Es gibt meines Wissens nur eine zuverlassige Beobachtung in der Weltliteratur mit einer abnorm hohen Eiweißeinschmelzung von 24,8—38 g/Tag, die von DU BOIS u. GEYELIN bei einem sehr schweren acidotischen Diabetiker im Hunger. Sie dauerte aber nur 8 Tage und sank dann auf normale Werte ab, so daß intercurrente ungeklarte Faktoren wahrscheinlich eine maßgebliche Rolle spielten. Jedenfalls liegt auch in solchen ungeheuer seltenen, wenn nicht sogar einmaligen Fallen keine Notwendigkeit vor, einen toxogenen Eiweißzerfall anzunehmen, wie manche Erstuntersucher des Leidens (Lit. bei C. VON NOORDEN (Z) und W. FALTA (Z)] es taten. Nach MÜTING finden sich von Aminosauren Cystin und Methionin vermindert in Serum und Organen, dagegen vermehrt im Harn (weiteres dort).

Fur den Eiweißumsatz des Diabetikers gilt mithin das gleiche wie fur den Gesamtstoffwechsel. Der Bedarf an Eiweiß ist beim normalisierten Kohlenhydratstoffwechsel nicht großer als in der Norm.

Die qualitativen Verhaltnisse des Eiweißumsatzes, d. h. die Frage der Zuckerbildung aus Eiweiß wurde schon fruher besprochen. Der MINKOWSKIsche Quotient $\frac{D}{N}$ nach einigen Tagen vollig kohlenhydratfreier Kost bzw. nach Abzug der Nahrungskohlenhydrate von der Gesamtzuckerausscheidung im Harn gibt dafur einen guten Anhalt. Je hoher er ansteigt, um so schwerer ist die Erkrankung. Bei maximaler Bildung von Zucker aus Eiweiß hat er mit 3,5—3,7 genau den gleichen Wert wie im maximalen Phlorizindiabetes (Zusammenstellung bei LUSK). Wie neuere Untersuchungen von MOHNIKE u. RICHTER (unter KATSCH) 1954 zeigten, betragt der Eiweißzucker fur Glucose normal 1,67 mg %, beim D. m. 2,1 mg %, die entsprechenden Zahlen fur Hexosamin sind 1,02 mg % bzw. 1,31 mg %. (Weitere Lit. bei MOHNIKE u. RICHTER.)

γ) Das Verhalten des Kohlenhydratstoffwechsels beim Diabetiker

In dem einleitenden Kapitel uber die pathologische Physiologie des Kohlenhydratstoffwechsels wurde auch der Kohlenhydratstoffwechsel des Diabetikers in seinen Grundzugen besprochen. An dieser Stelle sollen die beiden klinisch wichtigsten Symptome der Krankheit, Hyperglykamie und Glucosurie, kurz zur Darstellung kommen.

Faßbar sind sie in den Organen im Blut und im Harne Die Zahl der zur Verfugung stehenden Methoden ist relativ klein da sie sich im wesentlichen darauf beschranken die qualitativen und quantitativen Verhaltnisse der Glucose der wichtigsten Transport und Ausscheidungsform des Zuckers zu bestimmen Dazu dienen die Polarisation und die Garung die allerdings praktisch nur fur den Harn in Betracht kommen ferner die Reduktionsmethoden mit ihrem weit großeren Aktionsradius Dafur haftet den letzteren aber der Fehler nicht ganz eindeutiger Resultate an da es sowohl im Harne wie im Blut neben dem Zucker auch andere reduzierende Substanzen gibt deren Menge allerdings glucklicherweise wenig ins Gewicht fallt Der mit den ublichen Methoden bestimmte Zucker ist der sogenannte freie Zucker der in gleicher Hohe auch durch Dialyse gewonnen wird LÉPINE (Z) unterschied zwei Formen des Organ und Blutzuckers den sucre immediat wie er nach Vorbehandlung des Blutes mit kochendem Natriumsulfat bestimmt wird und den sucre virtuel Diese Einteilung ist heute meist vergessen da ihre Grundlagen problematisch sind Der sucre virtuel wird dadurch bestimmt daß der sucre immediat von dem Gesamtzucker der nach vorherigem Erhitzen mit Fluorwasserstoffsaure durch nachfolgende Reduktion ermittelt wird abgezogen wird Er betragt etwa 0 06—0 07% Zum Teil ist er an Eiweiß gebunden und wird daher auch kurz als Eiweißzucker bezeichnet Er laßt sich dadurch bestimmen daß das Blut im Autoklaven mit konzentrierten Mineralsauren bei 120 erhitzt wird und von dem so ermittelten Wert der freie Zucker in Abrechnung gebracht wird Auch durch Fermenteinwirkungen laßt sich der Gehalt an reduzierenden Substanzen vor allem im Blute steigern so daß die Gesamtmenge der als Glykose vorhandenen oder in Glykose leicht umwandelbaren Kohlenhydrate ermittelt werden kann Die verschiedenen Methoden ergeben dabei aber verschiedene Zahlen Daneben gibt es die fur klinische Zwecke nicht in Betracht kommende und dafur auch uberflussige Methode der Glykogenbestimmung Nicht reduzierende Zwischenstufen konnen wir mangels einer geeigneten Methodik nicht fassen Glucklicherweise ist aber zu vermuten daß deren Menge nicht groß ist

An den Sitz der Stoffwechselstorungen die abnorm umsetzenden Organe selbst konnen wir im lebenden Organismus naturlich nicht heran Wir sind angewiesen auf die Vorgange die ihren Niederschlag im Blut und Harn finden In Sonderfallen sind kleine Lebergewebsentnahmen bei einer Laparoskopie moglich In der Regel sind es nur die stabileren Endprodukte hochstens gewisse in ganz kleinen methodisch schwer und unsicher faßbaren Mengen labiler Zwischenformen So lassen sich Milchsaure Methylglyoxal Dioxyaceton und Glycerinaldehyd Brenztraubensaure und Citronensaure quantitativ bestimmen Fur klinische Zwecke ist dabei allerdings bisher noch nicht viel wesentliches herausgekommen so daß fur die Praxis der Nachweis und die Bestimmung der Glucose vollkommen ausreichend sind Wie es mit dem Gehalt an Zucker und Glykogen in den unzuganglichen Geweben bestellt ist wissen wir in großen Zugen durch die Untersuchungen am rasch verarbeiteten uberlebenden Organe Der freie d h direkt als Glucose nachweisbare Zucker ist hier beim Diabetes entsprechend dem erhohten Blutzucker meist auch erhoht wenn auch genaue vergleichende Bestimmungen daruber fehlen und methodisch auch nicht leicht durchfuhrbar sind Ein charakteristisches Verhalten weist das Glykogen auf Seine Menge in der Leber nuchtern bestimmt sinkt ziemlich parallel mit der Schwere der Erkrankung ab Auf der Hohe des maximalen Pankreasdiabetes ist die Leber praktisch glykogenfrei Demgegenuber andert sich der Glykogengehalt des Muskels fast gar nicht (etwa 1%) sogar Steigerungen konnen hier vorkommen Eine Sonderstellung nimmt die Niere ein Sie hat die Fahigkeit zur Glykogenbildung auch im schwersten Diabetes nicht verloren sondern reichert sich aus dem uberreichlich ihr zufließenden Blutzucker

damit an. Da das Glykogen mangels lytisch wirksamer Fermente in der Niere nur langsam der Aufspaltung unterliegt, so ist es auch länger nach dem Tode gut nachweisbar und liefert dem Pathologen oft wertvolle diagnostische Fingerzeige. Ein reichlicher Glykogengehalt der Nieren ist beim D. m. sogar ein konstanterer Befund als die Pankreasveränderung. Bisher ist der vermehrte Glykogengehalt der Nieren ganz vorwiegend färberisch nachgewiesen worden. Chemische Analysen in größerer Zahl wären hier dringend wünschenswert, da tinkturelles und chemisches Verhalten nicht miteinander parallel zu gehen brauchen. Nach unveröffentlichten Untersuchungen von Dr. MAGENDANTZ an meiner früheren Klinik scheint das für die Niere nicht zu gelten.

δ) Die Hyperglykämie

Früher galt die Glucosurie als das wichtigste Zeichen des Diabetes mellitus. Wenn für die klinische Beurteilung und Behandlung auch die Harnuntersuchung aus rein methodischen Gründen immer im Vordergrunde stehen wird, so gestattet doch erst die Untersuchung des Blutzuckers den tieferen, oft den einzigen Einblick in das Vorhandensein von Kohlenhydratstoffwechselstörungen. Durch BANG und HAGEDORN-JENSEN, FOLIN, BENEDICT, SHAFFER u. SOMOGYI u. a. stehen uns heute so gute und relativ rasch ausführbare Blutzuckerbestimmungen auch für kleinste Mengen zur Verfügung, daß hier wirklich brauchbare klinische Methoden vorliegen, die heute immer herangezogen werden müssen, wenn auch der praktische Arzt selten in der Lage sein wird, sie selbst auszuführen, es sei denn, daß es die gut orientierende Methode von CRESCELIUS ist. Daß das Verhalten des Blutzuckers ein viel besseres Kriterium für die Art des Krankheitsprozesses ist, liegt auf der Hand. Aller Blutzucker muß erst die Nieren passieren, ehe er zu Harnzucker wird, und da es sich dabei nicht um einfache physikalische Vorgänge handelt (vgl. z. B. PÜTTER und die neueste Zusammenfassung von E. u. J. FREY), sondern um biologische Prozesse von großer Kompliziertheit, so können in dieser Zwischenstation sehr erhebliche Störungen der Ausscheidung einsetzen.

Aus diesen Ausführungen ergibt sich von selbst die überragende Bedeutung des Blutzuckers. Seine Erhöhung, die sogenannte Hyperglykämie, ist das charakteristischste Zeichen des Diabetes. Wir sehen dabei ab vom Diabetes renalis, der mit der echten Zuckerkrankheit nur durch ein lockeres Band verknüpft ist.

Wie schon erwähnt, besteht der Blutzucker beim Normalen fast ausschließlich, beim Diabetiker der Hauptsache nach aus Glucose. Vergleicht man aber beim schweren Diabetiker die Ergebnisse der verschiedenen Zuckeranalysenmethoden (Reduktion, Polarisation, Gärung) miteinander, so gehen die beim Normalen sich annähernd deckenden Resultate beim Diabetiker zum Teil beträchtlich auseinander (STEPP, GRAFE und SORGENFREI) und zwar in dem Sinne, daß die Reduktionsmethoden bis zu 40 % höhere Werte liefern, während die beiden anderen Bestimmungsverfahren (Polarisation und Gärung) untereinander kaum differieren. Die höheren Reduktionswerte sind zum kleinen Teil durch auch im normalen Blute kreisende, im schweren Diabetes manchmal etwas vermehrte, gleichfalls reduzierende Nichtkohlenhydrate wie Kreatin, Kreatinin, Oxyprotein und Glucuronsäure hervorgerufen, der Hauptsache nach aber wohl durch Acetaldehyd (STEPP), ferner gewisse Zwischenkohlenhydrate (GABBE), möglicherweise auch noch durch unbekannte Substanzen. Mit der Besserung des Diabetes, vor allem unter Insulinwirkung, schieben sich die differierenden Werte wieder zusammen, ein Beweis dafür, daß die pathologisch gebildeten Substanzen aus dem Blute verschwunden sind (GRAFE und SORGENFREI).

Der Blutzucker des Diabetikers zeigt im Gegensatz zur Norm [vgl. v. LEDEBUR (Z)] keine annähernd gleiche Verteilung auf Blutkörperchen und Plasma, sondern reichert sich im Serum etwas mehr an (WIECHMANN).

Der Blutzucker interessiert vor allem unter zwei Bedingungen, entweder bei völliger Nüchternheit bzw. ohne Insulinzufuhr oder nach Kohlenhydratbelastung. Im ersteren Falle genügt eine Doppelbestimmung, im zweiten ist eine Serie von vier bis sechs notwendig.

Während beim Normalen der Blutzucker nüchtern 0,07—0,12% beträgt, weist der Diabetiker Steigerungen auf bis zu der Rekordzahl von 2,58% (NEDWERT u. VETTER) sowie 2,06% von LAWRENCE. Der höchste von mir selbst beobachtete Wert war 1,4%. Dieser sowie die meisten anderen Kranken mit extrem hohen Werten konnten noch gerettet werden. Ein Wert von 130 mg % spricht fast entscheidend für D. m.

Die praktisch wichtigste Frage ist natürlich die nach der Bedeutung der Hyperglykämie für die Beurteilung der Krankheit. Im allgemeinen ist die Zuckerkrankheit um so schwerer, je höher der nüchterne Blutzucker zu Beginn der Behandlung ist. GRAY (unter JOSLIN) hat das an 210 tödlichen Fällen aus der Zeit vor der Entdeckung des Insulins in folgender Tabelle sehr überzeugend dargetan.

Tabelle 80. *Beziehungen zwischen Blutzuckerhöhe und Lebensdauer (nach* GRAY*).*

Blutzucker nüchtern %	Anzahl der Kranken	Durchschnittliche Lebensdauer vom Tage der Untersuchung ab
0,40—0,57	10	0,66 Jahre
0,30—0,39	48	1,13
0,20—0,29	90	1,23
unter 0,20	62	1,81

Für PETREN (Z) war 0,25% die kritische Zahl, nach der er schwere und leichte Fälle einteilte und die Prognose stellte. Wenn hier auch zweifellos gewisse Gesetzmäßigkeiten vorliegen, so sind doch, worauf auch v. NOORDEN und ISAAC (Z) hinwiesen, genug Ausnahmen vorhanden, welche gegen eine strenge Regel sprechen. Erst recht gilt das für unsere heutige Zeit, in der die Prognose des Diabetes weitgehend von der gewissenhaften Durchführung einer zweckmäßigen Behandlung abhängig ist.

Mit zunehmender Dauer der Krankheit pflegt der unbeeinflußte Blutzucker oft als Zeichen der Verschlechterung der Krankheit anzusteigen.

Bei der Beurteilung der Nüchternwerte des Blutzuckers ist immer zu bedenken, daß außer dem Charakter der Krankheit selbst noch andere Faktoren auf ihn von Einfluß sind, vor allem Art und Menge der voraufgegangenen Ernährung, endocrine Einflüsse, Insulininjektionen, das Leben, alter, der Blutdruck und das Verhalten der Nieren, ja selbst Klima und Bäder (CURSCHMANN) sowie intensive Sonnenbestrahlung. Liegt die nächste Nahrungsaufnahme länger als 12 Std zurück, so ist der Nüchternwert tiefer, weil der Blutzucker auch in den späteren Hungerstunden meist weiter absinkt, wenn auch nicht in dem Ausmaße wie in den ersten 6 Std. Die Kurve verläuft asymptotisch, so daß erst nach zweimal 24 Std sicher die Minimalwerte erreicht werden. Unter den vorher aufgenommenen Nahrungsmitteln sind die Kohlenhydrate für die Gestaltung der Zuckerkurve am folgenden Tage am wichtigsten. Ihre Wirkung ist auch nach 24 Std noch nicht abgeklungen, und erst recht macht sich ein hoher Kohlenhydratgehalt der Kost der ganzen voraufgehenden Tage noch einige Zeit geltend. Selbst bei einer kohlenhydratarmen Nahrungszufuhr kann die morgendliche Senkung sich fortsetzen, so daß abends niedrigere Werte erhalten werden als morgens. Diesen Typus hat vor allem PETREN beschrieben. Auch wir sahen ihn häufig, er ist therapeutisch sehr wichtig, denn er leistet natürlich einer Insulinhypoglykämie Vorschub.

Nacl Nahrungsaufnah ne ste gt der N l ternblutz cker scl on normal rw e an auf 200 mg im C pill rbl t (F ngerbeere Ohrlappchen) oder 0 mg % n veno en Bl te Hohere Werte l e ve n da Vorl egen e nes D m FALTA und se ne Scl l r l al n ver ucht durch Untersuchung der arter ov nosen D fferenz (Farallelbe t m n ngen n Cap llar und Venenblut) eine Einbl ck n den G bs zuckerv rbraucl zu erhalten docl s d nacl d n s stemati chen Untersuch ng von MO LNT IAL l e Scl wank ngen ell t l e m gl cl Me cl en z i ver sch de en Ze t n groß laß d e Beurte lu g des Geweb zuckerverbra chs auf d e en Wege doch recht problemat cl i t

D e nnersekretor l en E nflu e l ez ehen s ch a f Hypophy Nebenn eren und Scl ilddru e (Zu a menfa ung b SOSKIN n l LEVENE sow e E FRANK)

Um e n Urte l ber d S l er les D abete z ge v nnen i t es z eckmaß g l e Krank n ohne vorh r ge l t l e E n chranl ung z unter ucl en Erst re l t g lt das stu l cl l n chtl cl der I ul ndarre chung nd z ar n cht nur f r In jekt onen am Morgen les Unt rsucl ngstages d e at rl ch unter alle Um tan den unte bl ben mu en sondern aucl f r d e Maßnahmen an den Vortagen

D e Ten lenz zur Blutzucl ererhol ung n m nt parallel m t der s ch verschlech ternden Toleranz e ter m t dem Alter zu

Jedocl kommt der Altersfaktor f r d e Hol e de Blutz ckers en ger zur Gel t g als n an denken sollt

Sehr merk urd g un l una fgeklart s nd d e Bez ehunge z n cl en *Bl t ucker und Bl tdruck* Es t e ne Tatsacl e laß Hyperto ker sel r hauf g erhol te Bl t zucker verte ze gen zumal be ler e ent llen Hyperto e Eher verstandl cl t das schon be Blutdr ckste gerungen renaler Gene e nd l Nierenkrankhe t n ol ne Hyperto e enn a ch l er der Mecl an m s no l keineswegs klar t D e Abd l tung des N erenfilters von der V NOO DEN sprecl t at rl ch nur e n b ldl cl er A dr ck f r las F drc ultat D en oft ganz l ert vorko menden Au cl e lungs tor ge n u en ol l sel r ko pl z erte Vorg ng zugr ndel egen *Fs rd a f l ese Fragenkomplex noch spat r e gegangen*

Sel r charakter t l und cht g t d e *Bl d ckerl urve nach Gl cosebelastu g* s e i t d r f n t In l cator der d ab t chen Stoff ecl el torung der d e Krank l e t auch da a ze gt wo d e Nucl tern erte no l normal s nd

D r V rgle cl z che nor aler n l l abet cher Blutzuckerl urve nach Be last ng t 100 g Clyko e erg l t s ch sehr gut aus folge der et as abg an lerter Tabelle von Jo LIN w lche l e Durcl cl n tts erte e nes sehr gr ß n Mater als (400) rze cl net

Tabe e 81 *D rchschn he Blutzu kerwert nach B las ung n t 100 g Glykose (nacl* Jo LIN*)*

A d l rs te	N ll raw te	B za k ew h 100 g G ykose				
		0 h rn n	S d	h l td n	d n	3 S d
Ces n l	0 11 u wen r	00	0 14	0 1	0 11	0 09
D et k r		0 09	(18	0	0 1	(10
	m t B zu ker ber 0 1 o	0 1	0 ɔ	0	0	(1

V rgl l t n an l Zal l nre hen m te nan ler o ergeben s l z Charak ter t s f r d e d bet ch Blutz ckerk rve nmal der viel l l re V t g und lan lis llangsamer Abs nken Lz chte un l sel ere Falle v rl lten cl laber n r Ir z p gle cl nur gra l ell et as ver ch ed n Wal ren l be Normal n das Max mu nach l Std m t 0 14 o cl o erre cl t t ko nt l e n l el ten

Diabetes der hochste Gipfel mit 0 20% beim schweren mit 0 27% erst nach einer Stunde Nach 3 Std ist beim Gesunden der Ausgangswert schon wieder erreicht beim leichten Diabetes *noch etwas (+ 0 01%)* beim mittelschweren und schweren noch erheblich (+ 0 05%) uberschritten

Der hyperglykamische Grenzwert der Norm bei Zuckerbelastung liegt bei etwa 0 16% Werte *daruber hinaus die auch bei wiederholter Untersuchung* wieder kehren sind immer auf beginnenden Diabetes verdachtig Voraussetzungen fur die diagnostische Brauchbarkeit der Belastungskurven sind Freiheit von Krankheiten die schon normalerweise *den Kh Stoffwechsel verandern* konnen besonders Infekte Uberfunktionszustände von Hypophyse und Thyreoidea von Magen und Darmkrankheiten normale Kh Zufuhr (nicht uber 300 g) an den Vortagen sowie Nicotinabstinenz

Noch in zwei weiteren Punkten unterscheidet sich die alimentare Blutzuckerkurve des Diabetikers von der des Normalen im Endverlauf und bei einer rasch folgenden zweiten Belastung mit Glykose

Außerordentlich oft wenn auch nicht gesetzmaßig sinkt die hyperglykämische Kurve zum Schluß unter den Ausgangswert herab erreicht also fur kurze Zeit subnormale Werte Man hat das wohl mit Recht auf eine uberschießende Insulinproduktion zuruckgefuhrt und daraus zum Teil etwas zu weitgehende diagnostische Schlusse auf die Starke der Insulinsekretion gezogen (Depisch und Hasenohrl) Diagnostisch und prognostisch wichtiger ist die zweite Abweichung von der Norm die Veranderungen der Blutzuckerkurve nach Doppelbelastung Hamman Hirschmann (1919) in Amerika und

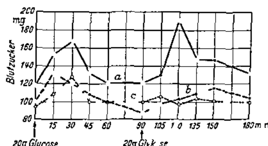


Abb 59 V halten des Blutzuckers nach mehrfachen Zu ker gabe a l chter Diabet s b Schwa ger chaftsglyk ur e Gesunder (N ch (v Noordev und S Isaaf D e Zuckerkrankhe t 8 Aufl S 158 B lin Springer 19 9)

unabhangig und kurz nach ihnen Traugott u Straub (1921/22) in Deutschland haben zuerst solche Glucosedoppelbelastungen empfohlen die vielfach hinsichtlich der Mengen des zeitlichen Abstandes und des Zeitpunktes der Blutentnahmen modifiziert wurden Nach vielen Vorversuchen hat sich bei uns (Dissen u Tropp) folgendes Verfahren am besten bewahrt

Erste Glucosegabe 25 g nach 1½ Std 75 g Blutentnahmen nach 15 30 45 60 90 105 120 150 und 180 min

Als pathologisch wird die Kurve dann bezeichnet wenn die Hohe des 2 Gipfels *die des 1 um mindestens 50% uberragt*

Die Kurve (Abb 59) von v Noorden u Isaac die kleinere Glucosemengen verwandten gibt ein gutes Beispiel fur den Kurvenverlauf beim Normalen bei Schwangerschaftsglykosurie und leichtem D m

Exton u Rose haben das Verfahren in Amerika wesentlich vereinfacht indem sie 2 × 50 g Glucose in Abstand von ½ Std geben und nur 3 Blutzuckerbestimmungen (nuchtern und ½ Std nach jeder Glucoseaufnahme) durchfuhren Ein D m wird von ihnen dann angenommen wenn der 2 Kurvengipfel deutlich hoher als der erste liegt Ob dieses außerordentlich einfache Verfahren ebenso viel oder vielleicht sogar bessere Ergebnisse hat als die eben geschilderten umstandlicheren entzieht sich meiner Beurteilung Es fehlt in Amerika nicht an kritischen Stimmen (vgl z B Langner u Mitarb) die meisten Nachprufungen [Lit bei Joslin u Mitarb (Z) sowie Duncan (Z)] sprechen aber fur eine gute Brauchbarkeit Matthews

u. Mitarb. behaupten sogar, daß die Ergebnisse der Methode in 95% bei Normalen und in 98% bei Zuckerkranken dem klinischen Befunde entsprechen. Auch die neuesten Nachprüfungen von K. SCHMIDT fielen sehr günstig aus.

Die Verbreitung dieser Modifikation der Doppelbelastung besonders in Amerika und England ist daher sehr groß. Hinsichtlich der Ursachen für den 2. Kurvenanstieg gehen die Meinungen noch auseinander. Während früher allgemein eine relative Insuffizienz der Insulinproduktion, welche die 2. Glucosemenge nicht in normaler Weise zu bewältigen vermag, angenommen wurde, glauben SOSKIN u. Mitarb. sowie BEST und TAYLOR, die beim totalen Pankreasdiabetes einen normalen zweiten Kurvengipfel sahen, solange noch die Leber intakt war, daß dieser der Hauptsache nach durch Glucosespeicherung in der Leber bedingt ist. BEST u. TAYLOR denken aber auch an die Möglichkeit anderer endokriner Einflüsse.

Testproben mit Insulinbelastung sind von RADOSLAV (unter FALTA) und HIMSWORTH angegeben. Im RADOSLAVschen Versuche werden nach Nüchternwertbestimmung des Blutzuckers 14 Einheiten Standardinsulin injiziert und dann der Blutzucker in stündlichen Intervallen 6mal weiterverfolgt. Während bei diesem Verfahren die Kurve des Gesunden den Ausgangswert nicht oder nur wenig unterschreitet, zeigt die Hypoglykämiekurve des Diabetikers meist einen steilen Abfall. Auf dem gleichen Prinzip beruht der HIMSWORTH-Test. Die diagnostische Bedeutung dieser Proben ist nicht sehr groß, doch geben sie einen gewissen Anhaltspunkt für die Ansprechbarkeit des Organismus auf Insulin.

BROSAMLEN hat Adrenalin zur Belastung empfohlen. Subcutane Injektionen von 0,5—1,0 cm³ Adrenalin oder Suprarenin führen normalerweise zu einem raschen Blutzuckeranstieg, der nach ½—1 Std. mit etwa 60—100% den Ausgangswert überschreitet, um ihn dann nach 2—5 Std. eventuell nach vorheriger hypoglykämischer Phase wieder zu erreichen. Beim Diabetiker verläuft die Kurve in der Regel flacher. Da der Ausfall der Kurven sehr wesentlich vom Glykogengehalt der Leber und eventuell von anderen Inkretdrüsen mitbestimmt werden kann, ist die diagnostische Brauchbarkeit auch dieser Probe gering. Auf die Problematik aller dieser Belastungskurven hat neuerdings APPEL (unter REINWEIN) hingewiesen. Brauchbar sind sie nur, wenn sie beim gleichen Kranken häufiger (mindestens 3mal) angestellt werden und der Mittelwert zur Beurteilung herangezogen wird.

Gegenüber den Kohlenhydraten treten die anderen Nahrungsmittel hinsichtlich des Blutzuckereffektes weit zurück. Fett ist völlig ohne Einfluß, selbst wenn man es dem schwersten Diabetiker in großen Mengen gibt. Die Wirkung des Eiweißes hängt von der Schwere der Erkrankung ab: der leichte und vielfach auch der mittelschwere Diabetiker reagiert überhaupt nicht darauf, der schwere mit einem deutlichen, aber nur selten starken Anstieg der Kurve. Während chronische Alkoholzufuhr beim Gesunden Hyperglykämie machen kann, ist beim Diabetiker, der nicht Potator ist, auch eine große einmalige Alkoholdosis ohne Einfluß.

Von anderen Faktoren, welche beim Diabetiker den Blutzucker in die Höhe treiben können, seien starke psychische Erregungen, zu denen auch Schmerzen gehören, sowie die Muskelarbeit erwähnt; es sind die gleichen Ursachen, die schon beim Nichtdiabetiker auf den Blutzucker steigernd einwirken, nur sind im allgemeinen, wie leicht verständlich, die Ausschläge beim Zuckerkranken häufiger und stärker.

Hinsichtlich der *Bedeutung* der Hyperglykämie besonders in therapeutischer Beziehung sei auf das Kapitel „Behandlung" verwiesen.

ε) Die Glucosurie.

Die Glucosurie ist die Folge der Hyperglykämie. Auch der normale Urin enthält kleinste Zuckermengen (unter 0,01%). Zur deutlichen Zuckerausscheidung im Harne kommt es, wenn der sogenannte Schwellenwert des Blutzuckers (K. FABER

und NEEFGAARD) gerade eben überschritten wird. Eine bestimmte Zahl läßt sich dafür nicht angeben. Selbst beim Nichtdiabetiker schwanken die Werte in einer Breite von 0,15—0,19%. Wenn wir den Diabetes renalis mit einbeziehen, ist beim Diabetiker die Spielbreite 0,08—0,20%, für den echten Diabetes 0,15—0,20, doch sah ich vereinzelt noch weit höhere Werte (bis 0,33%) ohne gleichzeitige Glucosurie. CAMPELL u. Mitarb. geben für den leichten D. m. Grenzwerte von 99—228 mg % an. Die Ursache der großen Variabilität ist noch keineswegs klar, obwohl vor allem nordische (MALMROS) und französische Kliniker, insbesondere M. LABBÉ (Z), viel scharfsinnige Untersuchungen zur Klärung dieser Frage verwandt haben. Man kennt nur einige wirksame Faktoren, das ist neben der absoluten Höhe vor allem auch die Dauer der Hyperglykämie. Bei flüchtigen, recht beträchtlichen Erhöhungen kann Glucosurie ausbleiben, während sie bei langer dauernden mäßigen Steigerungen beim selben Individuum in die Erscheinung tritt. Maßgebend ist wohl in jedem Falle der jeweilige Zustand der Nieren, den wir noch nicht näher analysieren können. Eine experimentelle Beeinflussung der Nierendurchlässigkeit ist bisher nur mit Diuretin möglich gewesen (POLLAK), aber auch das gilt anscheinend nur für das Tier, nicht für den Menschen.

aa) Grade und Schwankungen der Glykosurie im allgemeinen.

Die Stärke der Glykosurie schwankt zwischen feinen Spuren und 12 und mehr Prozent. Zahlen über 8% sind ziemlich selten, da zur Ausscheidung erheblicher Zuckermengen gewöhnlich große Wasservorräte mobilisiert werden, um einer Überbelastung und Schädigung der Nieren, die auch schon oft genug in Gestalt *geringfügiger Albuminurien in die Erscheinung tritt,* entgegen zu wirken.

Aus den Beziehungen zwischen Gesamturinmenge und spezifischem Gewichte lassen sich gewisse, allerdings nur ganz oberflächliche Schätzungen über den prozentualen Zuckergehalt herleiten, wie folgende Zahlenreihen von v. NOORDEN und JOSLIN zeigen.

Tabelle 82.

Beziehungen zwischen Urinmenge, spezifischen Gewichten und prozentualem Zuckergehalt.

Urinmenge ccm	v. NOORDEN		JOSLIN	
	s	Zucker in %	—	Zucker %
1500— 2500	1025—1030	2—3	1014—1038	2—8
2500— 4000	1030—1036	3—5	1010—1044	2—6
4000— 6000	1035—1040	4—7	1014—1036	2—8
6000—10000	1030—1046	6—9	1006—1036	0,3—7

Die spezifischen Gewichte sind für die Beurteilung noch am brauchbarsten in den Fällen, in welchen hohe Urinmengen *und hohe spezifische Gewichte zusammentreffen.*

Trotz solcher Fingerzeige darf man sich bei der Beurteilung von Zuckerkranken niemals mit den Bestimmungen der Urinmenge und des spezifischen Gewichtes begnügen, sondern muß, sofern es sich nicht um minimale Spuren handelt, den Zucker quantitativ bestimmen. Auf das Methodische kann hier im einzelnen nicht eingegangen werden. Die Polarisationsbestimmung wird immer wegen der Raschheit und Einfachheit ihrer Anwendung an erster Stelle stehen, vor allem für den praktischen Arzt. Sie ist auch unter Verwendung eines guten Apparates für die leichten Fälle genügend genau. Sobald aber Substanzen im Urin *auftreten, die gleichfalls auf die Ebene des polarisierten Lichtes einwirken,* wie z. B. die linksdrehende β-Oxybuttersäure bei der Acidose des schweren Diabetikers, müssen notwendig die Drehungszahlen zu falschen Schlüssen auf den Zuckergehalt führen.

und es kann der paradoxe Fall eintreten, daß trotz stark positiver Reaktion bei den gewöhnlichen qualitativen Reduktionsproben polarimetrisch kein Ausschlag zu finden ist.

Aber auch die anderen quantitativen Methoden haben ihre Nachteile. Sehr exakt und einfach ist zweifellos die Bestimmung durch Gärung, wenn gut wirksame Hefe und ein gutes Saccharometer (z. B. von LOHNSTEIN und seine Modifikationen) verwandt werden, denn hier wird wirklich nur der Stoff bestimmt, auf den allein es ankommt, nämlich die Glucose. Der Nachteil besteht außer in der Beschaffung eines wenn auch primitiven Thermostaten vor allem darin, daß die Analysen für die Kostfestsetzung des gleichen Tages nicht mehr benutzt werden können, da die Vergärung erst nach frühestens 6—8 Std., meist noch später vollständig ist. Eine Menge störender Einflüsse wie Acetonkörper, anderweitige Kohlenhydrate und andere reduzierende Substanzen fallen hier fort.

Gegen die Reduktionsmethoden in ihren zahlreichen Modifikationen spricht für den Praktiker, daß sie auch in ihren einfachsten Formen noch zu umständlich und zeitraubend sind. Theoretisch besteht der Einwand, daß nicht nur die Glucose allein, sondern alle reduzierenden Substanzen im Harne, Kreatin, Kreatinin, Acetaldehyd, Oxyproteinsäuren und vor allem andersartige Kohlenhydrate (aus Milch, Gemüsen, Früchten und anderen Nahrungsmitteln) und Glucuronsäure gefaßt werden. Praktisch spielt das aber nur bei ganz schwach positiven Reaktionen eine Rolle; je größer der Glucosegehalt des Urins, um so weniger fällt diese Fehlerquelle ins Gewicht.

Die Tatsache, daß entsprechend der meist verwendeten polarimetrischen Bestimmung der Zuckergehalt des Harns gewöhnlich in Prozenten angegeben wird, darf nicht zu der Annahme führen, daß diese Angabe die wichtigste ist. Zur Beurteilung der Einzelprobe mag sie genügen, für die Kontrolle der Behandlung bedarf es aber der Kenntnis der pro Tag ausgeschiedenen absoluten Zuckermengen, die bei bekannter Urinmenge und bekanntem Prozentgehalt ja ohne weiteres sich ergibt. Bezüglich der diagnostischen Bedeutung der Stichprobenuntersuchungen sei auf das Kapitel „Diagnose" verwiesen.

Nach dem Vorgange von SEEGEN, TRAUBE, v. NOORDEN u. a. lassen sich drei Grade von Glykosurie unterscheiden:

1. Die leichte Glucosurie, die nach Fortlassen der Kohlenhydrate (abgesehen von Gemüsen mit niedrigem Kohlenhydratgehalt) schon bei gemischter Kost verschwindet.

2. die mittelschwere Glucosurie, zu deren Beseitigung es auch gleichzeitig einer erheblichen Einschränkung des Eiweißes in der Nahrung bedarf.

3. die schwere Form, die entweder überhaupt nicht auf rein diätetischem Wege zu beseitigen ist oder nur unter völliger Ausschaltung des animalischen Eiweißes und gleichzeitiger Herabsetzung des Caloriengehaltes der Nahrung.

Die Beurteilung im Einzelfalle wird meist erst einige Tage nach der entsprechenden Diätfestsetzung möglich sein. Die geschilderte Einteilung hat mit der Einführung der Insulinbehandlung wesentlich an praktischer Bedeutung verloren, da Untersuchungen über den Grad der Glykosurie meist überflüssig werden, weil die wirksame Therapie in der Regel sofort einsetzen soll.

ββ) *Faktoren, welche die Glykosurie beeinflussen.*

Auftreten und Ausmaß der Glykosurie ist natürlich im wesentlichen von den gleichen Einwirkungen abhängig wie die Hyperglykämie. Der Hauptfaktor, der ja auch der Orientierung über die verschiedenen Stärkegrade der Glykosurie zugrunde liegt, ist die Ernährung und hier wieder in erster Linie ihr Gehalt an Kohlenhydraten. Diese sind aber hinsichtlich ihrer glykosurischen Wirkung keineswegs gleichwertig, sondern rangieren in absteigender Linie folgendermaßen:

und NEERGAARD) gerade eben uberschritten wird Eine bestimmte Zahl laßt sich dafur nicht angeben Selbst beim Nichtdiabetiker schwanken die Werte in einer Breite von 0 15—0 19% Wenn wir den Diabetes renalis mit einbeziehen ist beim Diabetiker die Spielbreite 0 08—0 20% fur den echten Diabetes 0 15—0 20 doch sah ich vereinzelt noch weit hohere Werte (bis 0 33%) ohne gleichzeitige Glucosurie CAMPELL u Mitarb geben fur den leichten D m Grenzwerte von 99—228 mg % an Die Ursache der großen Variabilitat ist noch keineswegs klar obwohl vor allem nordische (MALMROS) und franzosische Kliniker insbesondere M LABBE (Z) viel scharfsinnige Untersuchungen zur Klarung dieser Frage verwandt haben Man kennt nur einige wirksame Faktoren das ist neben der absoluten Hohe vor allem auch die Dauer der Hyperglykamie Bei fluchtigen recht betrachtlichen Erhohungen kann Glucosurie ausbleiben wahrend sie bei langer dauernden maßigen Steigerungen beim selben Individuum in die Erscheinung tritt Maßgebend ist wohl in jedem Falle der jeweilige Zustand der Nieren den wir noch nicht naher analysieren konnen Eine experimentelle Beeinflussung der Nierendurchlassigkeit ist bisher nur mit Diuretin moglich gewesen (POLLAK) aber auch das gilt anscheinend nur fur das Tier nicht fur den Menschen

aa) Grade und Schwankungen der Glykosurie im allgemeinen

Die Starke der Glykosurie schwankt *zwischen feinen Spuren und 12 und mehr* Prozent Zahlen uber 8% sind ziemlich selten da zur Ausscheidung erheblicher Zuckermengen gewohnlich große Wasservorrate mobilisiert werden um einer Überbelastung und Schadigung der Nieren die auch schon oft genug in Gestalt geringfugiger Albuminurien in die Erscheinung tritt entgegen zu wirken

Aus den Beziehungen zwischen Gesamturinmenge und spezifischem Gewichte lassen sich gewisse allerdings nur ganz oberflachliche Schatzungen uber den prozentualen Zuckergehalt herleiten *wie folgende Zahlenreihen von v NOORDEN und* JOSLIN zeigen

Tabelle 8[illegible]

Beziehungen zwischen Urinmenge spezifischen Gewichten und prozentualem Zuckergehalt

Urinmenge ccm	v NOORDEN s =	Zucker in %	JOSLIN s =	Zucker in %
1500— 2500	*10[illegible]—1030*	*2—3*	*1014—1038*	*2—8*
2500— 4000	*1030—1036*	*3—5*	*1010—1044*	*[illegible]—6*
4000— 6000	*1032—1040*	*4—7*	*1014—1036*	*2—8*
6000—10000	*1030—1046*	*6—9*	*1006—1036*	*0 3—7*

Die spezifischen Gewichte sind fur die Beurteilung noch am brauchbarsten in den Fallen in welchen hohe Urinmengen und hohe spezifische Gewichte zusammentreffen

Trotz solcher Fingerzeige darf man sich bei der Beurteilung von Zuckerkranken niemals mit den Bestimmungen der Urinmenge und des spezifischen Gewichtes begnugen *sondern muß sofern es sich nicht um minimale Spuren handelt den Zucker* quantitativ bestimmen Auf das Methodische kann hier im einzelnen nicht eingegangen werden Die Polarisationsbestimmung wird immer wegen der Raschheit *und Einfachheit ihrer Anwendung an erster Stelle stehen vor allem* fur den praktischen Arzt Sie ist auch unter Verwendung eines guten Apparates fur die leichten Falle genugend genau Sobald aber Substanzen im Urin auftreten die gleichfalls auf die Ebene des polarisierten Lichtes einwirken wie z B die links*drehende β Oxybuttersaure bei der Acidose des schweren Diabetikers* mussen notwendig die Drehungszahlen zu falschen Schlussen auf den Zuckergehalt fuhren

und es kann der paradoxe Fall eintreten, daß trotz stark positiver Reaktion bei den gewöhnlichen qualitativen Reduktionsproben polarimetrisch kein Anschlag zu finden ist.

Aber auch die anderen quantitativen Methoden haben ihre Nachteile. Sehr exakt und einfach ist zweifellos die Bestimmung durch Gärung, wenn gut wirksame Hefe und ein gutes Saccharometer (z. B. von LOHNSTEIN und seine Modifikationen) verwandt werden, denn hier wird wirklich nur der Stoff bestimmt, auf den allein es ankommt, nämlich die Glucose. Der Nachteil besteht außer in der Beschaffung eines wenn auch primitiven Thermostaten vor allem darin, daß die Analysen für die Kostfestsetzung des gleichen Tages nicht mehr benutzt werden können, da die Vergärung erst nach frühestens 6—8 Std. meist noch später vollständig ist. Eine Menge störender Einflüsse wie Acetonkörper, anderweitige Kohlenhydrate und andere reduzierende Substanzen fallen hier fort.

Gegen die Reduktionsmethoden in ihren zahlreichen Modifikationen spricht für den Praktiker, daß sie auch in ihren einfachsten Formen noch zu umständlich und zeitraubend sind. Theoretisch besteht der Einwand, daß nicht nur die Glucose allein, sondern alle reduzierenden Substanzen im Harne, Kreatin, Kreatinin, Acetaldehyd, Oxyproteinsäuren und vor allem andersartige Kohlenhydrate (aus Milch, Gemüsen, Früchten und anderen Nahrungsmitteln) und Glucuronsäure gefaßt werden. Praktisch spielt das aber nur bei ganz schwach positiven Reaktionen eine Rolle; je größer der Glucosegehalt des Urins, um so weniger fällt diese Fehlerquelle ins Gewicht.

Die Tatsache, daß entsprechend der meist verwendeten polarimetrischen Bestimmung der Zuckergehalt des Harns gewöhnlich in Prozenten angegeben wird, darf nicht zu der Annahme führen, daß diese Angabe die wichtigste ist. Zur Beurteilung der Einzelprobe mag sie genügen; für die Kontrolle der Behandlung bedarf es aber der Kenntnis der pro Tag ausgeschiedenen absoluten Zuckermengen, die bei bekannter Urinmenge und bekanntem Prozentgehalt ja ohne weiteres sich ergibt. Bezüglich der diagnostischen Bedeutung der Stichprobenuntersuchungen sei auf das Kapitel „Diagnose" verwiesen.

Nach dem Vorgange von SEEGEN, TRAUBE, v. NOORDEN u. a. lassen sich drei Grade von Glykosurie unterscheiden:

1. Die leichte Glucosurie, die nach Fortlassen der Kohlenhydrate (abgesehen von Gemüsen mit niedrigem Kohlenhydratgehalt) schon bei gemischter Kost verschwindet.

2. die mittelschwere Glucosurie, zu deren Beseitigung es auch gleichzeitig einer erheblichen Einschränkung des Eiweißes in der Nahrung bedarf.

3. die schwere Form, die entweder überhaupt nicht auf rein diätetischem Wege zu beseitigen ist oder nur unter völliger Ausschaltung des animalischen Eiweißes und gleichzeitiger Herabsetzung des Caloriengehaltes der Nahrung.

Die Beurteilung im Einzelfalle wird meist erst einige Tage nach der entsprechenden Diätfestsetzung möglich sein. Die geschilderte Einteilung hat mit der Einführung der Insulinbehandlung wesentlich an praktischer Bedeutung verloren, da Untersuchungen über den Grad der Glykosurie meist überflüssig werden, weil die wirksame Therapie in der Regel sofort einsetzen soll.

ββ) Faktoren, welche die Glykosurie beeinflussen.

Auftreten und Ausmaß der Glykosurie ist natürlich im wesentlichen von den gleichen Einwirkungen abhängig wie die Hyperglykämie. Der Hauptfaktor, der ja auch der Orientierung über die verschiedenen Stärkegrade der Glykosurie zugrunde liegt, ist die Ernährung und hier wieder in erster Linie ihr Gehalt an Kohlenhydraten. Diese sind aber hinsichtlich ihrer glykosurischen Wirkung keineswegs gleichwertig, sondern rangieren in absteigender Linie folgendermaßen:

Zucker (Glucose Lactose Saccharose Fructose) Cerealien (Mehl Brot Kartoffeln Grieß Maizena Hafer usw) Obst Gemuse

Die Therapie macht von diesen sehr erheblichen Unterschieden des glucosurischen Effektes weitgehenden Gebrauch Die einzelnen Zuckerarten ordnen sich dabei naturgemaß auch beim Diabetiker nach der Toleranz beim Normalen Wahrend aber der Normale nach reichlicher Starkeaufnahme zwar eine leichte Hyperglykamie niemals aber eine deutliche stets wiederkehrende Zuckerausscheidung bekommt ist gerade die Glykosuria ex amylo fur den Diabetiker charakteristisch und daher von NAUNYN (Z) als entscheidendes Kriterium in den Vordergrund gestellt worden

Die Empfindlichkeit gegenuber den Mehlarten ist beim Zuckerkranken manchmal kaum geringer als gegenuber der Glucose verschieden nur bei Untersuchungen in stundlichen oder zweistundlichen Fraktionen durch einen etwas anderen Kurvenverlauf Wahrend die Harnzuckerausscheidung nach Glucose sich auf einige Stunden mit steilem Gipfel zusammendrangt verlauft nach Starkenahrung die Glucosurie protrahierter Es hangt das wohl mit der verlangsamten Resorption der erst der fermentativen Spaltung im Darm unterliegenden Polysaccharide zusammen obwohl die Hyperglykamiekurven nach Glykose und Starke oft keine wesentlichen Unterschiede zeigen Zwischen den einzelnen Mehlarten bestehen fur die meisten Zuckerkranken keine sicheren Unterschiede in der Vertraglichkeit wenn man sie in gleicher Zubereitung gibt immerhin gilt das auch abgesehen vom Hafer dessen gewisse Sonderstellung spater noch zu besprechen ist nicht generell

Die geringere glucosurische Wirkung von Obst und Gemusen erklart sich nicht *nur aus ihrem geringeren Kohlenhydratgehalt uberhaupt sondern vor allem aus* der Verschiedenartigkeit der in ihnen enthaltenen Kohlenhydrate Nur ein Teil ist Zucker und gewohnliches Polysaccharid der Hauptteil besteht aus Inulin Pentosen Pentosanen Pektinstoffen Lignin usw dazu kommt die Cellulose die bei den Analysen aber gewohnlich nicht mitgerechnet wird da sie im Darme entweder gar nicht oder nur zum kleinsten Teil (durch Bakterienwirkung) gespalten wird

Die Anhydrozucker (Caramel Mellitose Salabrose usw) und Sionon machen in den ublichen Dosen keine oder nur ganz geringfugige Glucosurien

Wahrend Eiweiß selbst in massiven Dosen niemals beim Gesunden zum Zuckerbildner wird kann es beim Diabetiker ausgesprochen glucosurisch wirken allerdings nur in schweren Fallen *Hier besteht ein ausgesprochenes Analogon zum* experimentellen Diabetes der Hunde sowohl dem pankreatogenen wie dem Phlorrhizindiabetes wenn auch die dort auf der Hohe der Schadigung stets vorhandene maximale Zuckerbildung aus Eiweiß beim genuinen menschlichen Diabetes sich nur sehr selten findet

Gerade die Beobachtungen am experimentellen und am genuinen menschlichen Diabetes sind es gewesen welche die lange umstrittene Frage der Zuckerbildung aus Eiweiß definitiv im positiven Sinne entschieden haben und schließlich auch E PFLUGER (Lit S 572) der lange Zeit mit seiner großen Autoritat diese Moglichkeit bestritt veranlaßten sein Urteil zu revidieren Die Wege der Umwandlung von Eiweiß in Zucker sind im einzelnen heute weitgehend bekannt *Den Ausgangspunkt bilden stets die durch Desaminierung der Aminosauren* entstehenden Ketosauren Aber diese sind nicht alle Zuckerbildner Man unterscheidet glucoplastische und ketoplastische Zur ersteren Gruppe gehoren samtliche 18 Aminosauren außer Methionin und Leucin die ketoplastisch d h acetonkorperbildend sind wahrend Phenylalanin und Tyrosin sowohl einen glucoplastischen wie einen ketoplastischen Effekt haben Versuche beim maximalen Diabetes von Tier und Mensch sprechen dafur daß etwa 40 und mehr

Prozent des Eiweißes in Zucker ubergehen konnen wobei selbstverstandlich vorausgesetzt wird daß der im Korper entstandene Zucker quantitativ ausgeschieden wird und andere Zuckerquellen nicht in Betracht kommen

Da Art und Menge der Aminosauren zweifellos fur die glucosurische Wirkung der einzelnen Eiweißkorper maßgebend sind steht zu erwarten daß die einzelnen Eiweißkorper verschieden wirken Das ist auch tatsachlich der Fall Insbesondere wirken die pflanzlichen Eiweißkorper samtlich geringer als die animalischen

Fur die letzteren hat FALTA auf Grund klinischer Beobachtungen folgende Reihe mit abfallender glucosurischer Wirkung aufgestellt Casein Serumalbumin coagu liertes Ovalbumin Blutglobulin genuines Fischeiweiß Diese Skala hat naturlich therapeutisch die großte Bedeutung

Die Deutung dieser recht erheblichen Unterschiede in der biologischen Wertigkeit im diabetischen Organismus stoßt auf große Schwierigkeiten Sie lassen sich nicht in einfacher Weise in Beziehung zu den als Zuckerbildner nachgewiesenen Aminosauren setzen

T IDE hat die interessante Feststellung gemacht daß die einzelnen Eiweißkorper sich in dieser Frage annahernd ihrem Tryptophangehalt gemaß ordnen (0 13% bei Weizen bis 4 4 % bei Eieralbumin) Leider ist das Fleisch in dieser Tabelle nicht aufgenommen

Sollte es sich dabei nicht um ein zufalliges Zusammentreffen sondern um kausale Beziehungen handeln so konnten diese nur indirekter Natur sein denn der Tryptophangehalt ist selbst im Eieralbumin so gering daß er fur den glucosurischen Effekt des ganzen Eiweißkorpers quantitativ nicht in Betracht kommt Man mußte also Reizwirkungen unbekannter Art annehmen beim maximalen Diabetes bei dem ohnedies alle *Quellen der Glucoseproduktion fließen* eine etwas problematische Annahme

In gewissem Sinne konnen allerdings bei der Eiweißwirkung indirekte Einwirkungen auf den Kohlenhydratumsatz eine Rolle spielen denn der glykosurische Effekt dauert manchmal wenn auch nicht als Regel uber den Tag der Verabreichung hinaus auch hinsichtlich der Acidose kann sich diese Nachwirkung geltend machen

Wie man diese Einflusse sich im einzelnen auch vorstellen mag ihre Existenz ist fur manche besonders schwere Falle erwiesen und hat therapeutisch zu einer meines Erachtens etwas zu weitgehenden Reaktion auf die fruher so beliebte Fleischuberernahrung der Diabetiker gefuhrt Schon NAUNYN (Z) hatte vor ihr gewarnt aber ein radikales Verdammungsurteil uber dieses Nahrungsmittel haben spater erst ALLEN FALTA und vor allem PETRÉN ausgesprochen und zum Grundpfeiler ihrer diatetischen Regime gemacht

Die Frage ob auch *Fette* beim Diabetiker glykosurisch wirken konnen ist naturlich identisch mit der Moglichkeit der Zuckerbildung aus Fett uberhaupt Diese Frage ist heute durch die Isotopenuntersuchung von SCHOENHEIMER und RITTENBERG wohl im positiven Sinne entschieden Ich selbst habe als Erster diese Ansicht schon 1912 vertreten da ich bei einem besonders schweren Diabetiker einen extrem hohen Quotienten von $\frac{D}{N}$ beobachtet habe (GRAFE und WOLFF) Absolut beweisend waren sie aber erst gewesen wenn diese hohen Werte bei entsprechender Kost lange Zeit bestehen und durch Fettzulagen sich noch weiter erhohen ließen Aber beides war nicht der Fall Zwar sind auch sonst sogenannte fettempfindliche Falle beschrieben so von BERNSTEIN BOLAFFIO und v WESTENRYK die auf Fettzulagen anscheinend mit einer vermehrten Glykosurie reagiert haben aber es sind derartige Raritaten daß sie seit 30 Jahren trotz eifrigsten Suchens nie wieder beschrieben sind

Für die praktisch-klinische Seite scheiden sie sicher aus, so daß wir von diesem Standpunkte aus daran festhalten müssen, daß beim Diabetiker Fett keine nachweisbare Glykosurie macht. Diese Tatsache räumt dem Fett seine Vorzugsstellung in der Diät ein. Hinsichtlich des günstigen Einflusses von Fett auf die Glykosurie sei auf die neueren experimentellen Untersuchungen von MARCKS und YOUNG sowie DOHAN und LUKENS verwiesen. Für die günstige Wirkung des Fettes sprechen auch die guten Erfolge der PETRÉN-Kur (Z), mit ihren 200—250 g Fett, die ausgezeichnet verbrannt wurden.

Der Alkohol. Er wurde früher in sehr schweren Fällen in großen Mengen als reicher Calorienspender (7 Cal/1 g) gegeben. Wie beim Gesunden wird er auch vom Diabetiker sehr rasch zersetzt, was aus dem Herabgehen des respiratorischen Quotienten, der bei reiner Alkoholverbrennung bei 0,67 liegt, klar ersichtlich ist. Ohne einen ausgesprochenen dynamischen Effekt auf die Höhe der Gesamtzersetzungen, der Glykosurie oder Acidose zu machen, verdrängt er die anderen Energieträger aus der Oxydation. Die Ketonkörperausscheidung wird sogar sehr oft günstig beeinflußt. Dies gilt allerdings nur für kleine oder mittlere Mengen, während größere oder sogar toxisch wirkende Dosen sowohl Glucosurie wie Acidose verschlimmern können. Auch scheint der Alkohol weniger günstig zu wirken, wenn gleichzeitig eine Überernährung besteht.

Damit kommen wir zur Frage nach der *Bedeutung des Caloriengehaltes der Kost*, ganz unabhängig von ihrem Gehalt an den einzelnen Nahrungsmitteln. Dieser Faktor spielt hinsichtlich der Beeinflussung der Zuckerausscheidung einen weit größeren Effekt, als vielfach noch in Ärztekreisen angenommen wird. Er ist, von den ganz schweren Formen abgesehen, meiner Ansicht nach sogar wichtiger als der des Fleischeiweißes. Der Effekt einer starken Calorienreduktion bei gleichbleibender Kohlenhydratzufuhr auf die Zuckerausscheidung tritt oft schon am ersten Tage in die Erscheinung, stets aber bei längerer Unterernährung. Die Glucosurie geht herab, während umgekehrt Überernährung, vor allem bei langer Fortsetzung, die Zuckerausscheidung allmählich in die Höhe treibt. Daher spielt ja auch die chronische Überernährung und ihre Gefolgskrankheit, die Fettleibigkeit, in der Pathogenese des Diabetes eine so außerordentliche Rolle, und die steigende Zunahme des Diabetes in Amerika wird daher von manchen Autoren vor allem damit in Beziehung gebracht. Auf der anderen Seite hatte die Unterernährung der beiden Weltkriege den Diabetes in den letzten Kriegs- und Nachkriegsjahren in Deutschland und England fast zu einer seltenen Krankheit gemacht, die heute bei normaler Ernährung wieder stark zugenommen hat. Auch die experimentellen und klinischen Beobachtungen von ALLEN, insbesondere die günstigen Erfolge seines Hunger- und Unterernährungsregimes, das in seiner Strenge heute allerdings nur noch von historischem Interesse ist, sprechen wie zahllose andere klinische Erfahrungen durchaus im gleichen Sinne. Die praktischen Konsequenzen, die auch heute noch in der Insulinära für einen rationellen Aufbau der Diät gezogen werden, sollen später besprochen werden.

Die *Wirkung der Muskeltätigkeit* prägt sich nicht nur im Blutzucker, sondern auch, wenn auch meist schwächer, in der Glycosurie aus. Während intensive Muskelarbeit beim Gesunden niemals glykosurisch wirkt, tritt dieser Effekt beim Diabetiker gar nicht so selten ein. Er ist geknüpft an zwei Voraussetzungen: schwere Form der Erkrankung und Erschöpfung durch die Arbeit. Beide Faktoren sind insofern eng miteinander verknüpft, als die muskuläre Leistungsfähigkeit um so geringer ist, je schwerer der Diabetes. Deshalb wird auch der Ermüdungspunkt viel rascher und auch viel häufiger erreicht als bei den leichten Formen.

Im Gegensatz dazu läßt eine nicht erschöpfende Muskeltätigkeit auch bei Schwerkranken, sofern sie bei ihnen überhaupt durchführbar ist, die Glucosurie

unverändert oder setzt sie herab. In leichten Fällen kann Muskelarbeit den Harnzucker überhaupt zum Verschwinden bringen. Die Ursache für diese günstige Einwirkung ist in den durch die Muskeltätigkeit bedingten vermehrten Anforderungen des Kohlenhydratstoffwechsels zu erblicken. Auch der diabetische Muskel vermag noch Kohlenhydrate zu oxydieren, wenn auch vielleicht in geringerem Maße als der normale (GRAFE und SALOMON, DYE und CHIDSEY). Bei vermehrter körperlicher Tätigkeit kann auch der Zuckerverbrauch, wie GRAFE u. SALOMON durch Respirationsversuche nachweisen konnten, steigen. Da die aus dem Harne verschwindenden Zuckermengen manchmal größer sind als die vermehrt zersetzten Zuckermengen, so kommt wohl noch ein anderer Faktor mit hinzu, wahrscheinlich eine vermehrte Glykogenbildung, die gleichfalls als ein günstiges Moment anzusehen ist. Die vorteilhafte Beeinflussung des Kohlenhydratumsatzes überdauert die Arbeit einige Zeit, wie aus der verminderten Glykosurie auf eine anschließende i. v. Dextroseinjektion hervorgeht (BÜRGER).

Bei dem großen Einflusse, den das Nervensystem auf den Zuckerstoffwechsel hat, ist es selbstverständlich, daß *nervöse Faktoren* auch auf die Glykosurie bestimmenden Einfluß gewinnen können, allerdings gewöhnlich nur vorübergehend.

Es gilt dies weit mehr für psychisch-nervöse als somatisch nervöse Störungen. Auch auf diesem Gebiete beweist sich der Affekt, vor allem der depressive, als besonders wirksam. Es ist bei Diabetikern mit labilem Nervensystem, erst recht bei Psychopathen eine alltägliche Erfahrung, daß ein aufregender Brief, eine erregte Auseinandersetzung oder eine Schrecken nachricht, ja selbst ein anstrengender Besuch einen Sprung in der Glucosurie und daneben auch manchmal in der Ketonurie zeitigt. Glücklicherweise hält die Verschlechterung meist nur 1—2 Tage an, auch wenn das seelische Trauma selbst noch in stärkster Weise nachwirkt. Allerdings kommen vereinzelt auch progressive Verschlimmerungen vor.

Auf der anderen Seite kann seelisches Wohlsein, insbesondere das Fernbleiben von Alterationen jeder Art, die Glykosurie herabsetzen bzw. ganz zum Verschwinden bringen. Gerade bei abgehetzten, beruflich stark in Anspruch genommenen Großstadtmenschen in verantwortlichen Stellen wirkt das procul negotiis allein schon Wunder, und die günstige Wirkung mancher Erholungsreise, sei es an die See oder in das Gebirge oder auch einer Bade- oder Sanatoriumskur ist oft in erster Linie diesem Faktor zuzuschreiben. Wir erleben hier in leichteren Fällen schon bei gewöhnlicher Kost Entzuckerungen, die zu Hause im Vollbetriebe der Arbeit nur mit sehr erheblicher Diäteinschränkung zu erzielen waren.

Die große *Rolle der Infekte* für Entstehung und Verschlimmerung des Diabetes wurde schon im Kapitel Pathogenese erwähnt. Sie markiert sich natürlich auch sehr oft im Verlauf des Einzelfalles. Alle drei Möglichkeiten kommen vor: Abschwächung, Verstärkung und Gleichbleiben der Glykosurie. Für die jeweilige Wirkung sind vor allem maßgebend die Schwere der Krankheit und dann die Stärke des febrilen Infektes; dazu kommen individuelle Reaktionsweisen, die schwer näher zu analysieren sind. Im allgemeinen kann man sagen, daß, je schwerer der Diabetes ist, desto schwerer wird der Kohlenhydratstoffwechsel durch einen Infekt geschädigt, während in leichten Fällen die Glykosurie überhaupt nicht tangiert wird oder sogar abfällt. Der Mechanismus in letzterem Falle ist ein analoger wie bei der gleichsinnigen Wirkung einer nicht erschöpfenden Muskelarbeit. Die durch Fieber und Infektion bedingte Steigerung des Gesamtstoffwechsels facht auch die Oxydationen der Kohlenhydrate an, während Glykogenbildung, wenn überhaupt, hier wohl kaum eine Rolle spielt. In den schweren Fällen schlägt dieser Reiz ganz wie bei der erschöpfenden Arbeit in das Gegenteil um: er verschlechtert die Stoffwechsellage. Der primäre Angriffspunkt läßt sich dabei schwer ermitteln. In Analogie zu den Schädigungen anderer Gehirnzentren

konnte man in erster Linie an eine zentralnervöse Auslösung denken doch kann die schädigende Noxe ebenso auch primär die Insulinproduktion herabsetzen oder die diastatische Tätigkeit der Leber steigern Eine Entscheidung wird durch Beobachtungen am Menschen nie möglich sein dagegen läßt sie sich auf experimentellem Wege unschwer herbeiführen

Die Infektschädigungen des diabetischen Organismus können so schwer sein, daß der Insulinbedarf gewaltige Dimensionen annimmt In einzelnen Fällen für die später zwei Beispiele angeführt werden kommt es geradezu zu einem refraktären Verhalten gegenüber massierter Zufuhr dieses sonst so wirksamen Inkretes und zum Tode

Unter den akuten Infektionen selbst sind Sepsis Erysipel Anginen Polyarthritis Influenza usw am verhängnisvollsten vor allem wenn sie sich in die Länge ziehen während beispielsweise der Typhus selbst in schwerer Form und bei langer Dauer nur sehr selten zur ernstlichen Gefahr wird Chronische Infektionen vor allem die Lues stehen an Bedeutung zurück Gewöhnlich gilt das auch für die Tuberkulose die in leichteren Formen sogar günstig wirken kann jedoch gibt es auch hier fortgeschrittene Fälle die einen anfangs leichten Diabetes in schwerster Weise komplizieren

Die Einwirkungen kurzdauernder Infekte pflegt im allgemeinen ziemlich rasch abzuklingen kann aber auch noch Wochen sich hinziehen oder noch seltener zu einer dauernden Verschlechterung der Krankheit führen

ζ) Der Fettstoffwechsel und die Acidose

Neben dem Kh Stoffwechsel ist beim D m der Fettstoffwechsel am meisten gestört Die hier vorhandenen Anomalien wirken sich noch viel verhängnisvoller aus Beide Störungsreihen stehen in naher Beziehung zueinander Schon E PFLÜGER prägte den Satz Die Fette verbrennen im Feuer des Kh ROSENFELD u a haben ihn übernommen und er gilt weitgehend auch heute noch denn die leicht verbrennenden Kh liefern hauptsächlich die zur Verbrennung der Fette notwendige Energie Daneben kommen noch die ebenfalls leicht zerfallenden Ketosäuren der desamierten Aminosäuren als Kraftquelle in Betracht

Verfügt der Organismus nicht über genügende Mengen leicht oxydierbaren Materials so bleibt die Fettverbrennung auf der Zwischenstufe der Ketosäuren stehen und man spricht von einer Acidose und Ketose Hinsichtlich Ketogenese und Ketolyse sei auf S 548 verwiesen

Es scheint daß im diabetischen Organismus nicht die Ketokörperbildung vermehrt sondern der Ketonkörperabbau vermindert ist

Schwieriger zu entscheiden ist die Frage ob auch der Aufbau der Fette gestört ist Auch er erfordert Energie Sie wird normalerweise aus den gleichen Quellen geliefert wie der Abbau nämlich durch Verbrennung von Kh und Ketosäuren

Wie aber liegen die Verhältnisse beim D m indem diese Quellen zum Teil nicht zur Verfügung stehen? Mancherlei Beobachtungen bei Tier und Menschen deuten darauf hin daß die Bauchspeicheldrüse für diesen Umwandlungsprozeß sehr wichtig ist Schon aus der Vorinsulinära war bekannt daß schwere Diabetiker sich nicht mästen lassen

Den zwingenden Beweis für die Notwendigkeit des Inselapparates für die Fettbildung aus Kh und Eiweiß erbrachten wenigstens für den Alloxandiabetes der ja große Ähnlichkeiten *mit dem menschlichen D m* hat D v STETTEN und

BOXER mit der Isotopenmethode Im Gegensatz zur Norm konnten bei dieser Diabetesart markierter C und H in Kohlenhydraten und Aminosauren aber nicht im Fett wiedergefunden werden

aa) Lipamie und Lipoidamie

Betrachtet man das Serum eines schweren Diabetikers im durchfallenden Lichte so ist es oft milchig getrubt Diese Trubung ist durch Vermehrung des Fettes bedingt das bei großeren Mengen nach langerem Stehen als Serum an der Oberflache rahmartig sich abscheidet Es besteht aus Fettsauren Neutralfetten und Lipoiden (Cholesterinen und Phosphatiden)

Diese Stoffe kommen schon im normalen Serum in kleinen Mengen vor Die Angaben daruber schwanken bei den einzelnen Untersuchern wie folgende Zusammenstellung zeigt (Tab 83)

Tabelle 83

Gehalt des normalen Blutserums an den wichtigsten Fettsubstanzen nach neueren Analysen

	BOYD /	SCHÖNHEIMER u SPERRY THANNHAUSER u. Mitarb /
Gesamtfett	0 589	0 6—1 2
Neutralfett	0 154	0—0 200
Fettsauren	0 353	0,200—0 500
Gesamtcholesterin	0 162	0 150—0,260
Freier Cholesterin	0 047	0 040—0 0 0
Gesamtphosphatide	0 196	0 150—0 60

Die letzte Rubrik bringt die neuesten Analysen aus der Arbeit von THANNHAUSER (1948) (weiteres Zahlenmaterial und Diskussionen bei BLOOR) Die Schwankungsbreite der Zahlen nicht nur bei den verschiedenen Untersuchern sondern auch in der Norm uberhaupt ist recht groß Dagegen scheinen beim gleichen gesunden Menschen die Werte nur wenig zu variieren (SPERRY) Beim Diabetiker sind diese Zahlen zum Teil sogar erheblich erhoht Vor allem galt das fur die Vorinsulinara in der Werte fur das Gesamtfett von 26—27% gefunden wurden JOSLINS hochste Zahl war allerdings nur 4 35 % (nach BLOOR) Merkwurdigerweise war gerade dieses Serum nicht getrubt Es gibt auch sonst manchmal eine maskierte Lipamie was wohl mit besonderen noch nicht klaren physiko chemischen Bedingungen zusammenhangt

JOSLIN (Z) fand bei 2200 Zuckerkranken Gesamtcholesterinwerte zwischen 75 bis 1600 mg % nur in 4 5 % lagen die Zahlen uber 400 mg % wobei kein Parallelismus zu Blutzucker oder Acidose bestand wenn auch die schwersten Falle meist die hochsten Zahlen aufweisen In der Insulinara sind die Durchschnittszahlen fur das Gesamtcholesterin nach JOSLIN (Z) von 385—360 mg % auf 214 mg % also fast normale Zahlen abgesunken Selbst abnorm niedrige Zahlen (um 90 mg %) kommen besonders bei schweren Komplikationen vor und sind prognostisch gewohnlich sehr ungunstig (MEDAK u PRIBRAM BURGER FENZ u a)

Die Lipamie ist stets eine Transportlipamie entweder zu oder von den Fettbildungs bzw Ablagerungsstatten Das letztere gilt vor allem fur den D m mit seinem geringen Leberglykogengehalt Je niedriger dieser um so hoher der Fettgehalt Es gilt das generell fur alle anderen Ursachen der Glykogenverarmung dieses Organs (Hunger Infektionen Vergiftungen usw)

ββ) Die Acidose und die Pathophysiologie des Coma diabeticum

Unter Acidose versteht man eine vermehrte Anhaufung von sauer reagieren den intermediaren Stoffwechselprodukten im Korper Dabei kommt es nur ganz ausnahmsweise zu einer totalen Ubersauerung des Organismus wie sie in der

Verschiebung von pH zu pathologisch erniedrigten Werten zum Ausdruck gelangt dagegen in ausgeprägten Fällen immer zur Abnahme der Alkalireserve Ähnliche Verhältnisse lassen sich experimentell durch Zufuhr großer Mengen von Mineralsäuren erzeugen

Auch sonst ist die Acidose als solche nichts absolut Charakteristisches für die Zuckerkrankheit da die sie erzeugenden Körper auch im reinen Hunger oder bei isolierter Fetternährung des gesunden Organismus entstehen jedoch geben die Bedingungen und das Ausmaß des Auftretens saurer Substanzen der sogenannten Ketonkörper und vor allem ihre Folgeerscheinungen für den Körper der diabetischen Acidose ihre klinisch bedeutungsvolle Sonderstellung Hinsichtlich der physiologischen Chemie sei auf das Kapitel Acidose S 553 verwiesen

1 Physiologische und diabetische Acidose und die sie bestimmenden Faktoren

Das Auftreten von Acetonkörpern im Harn ist weder an sich etwas Krankhaftes noch gar etwas für den Diabetes Charakteristisches

Schon unter ganz normalen Ernährungsverhältnissen erscheinen beim gesunden Menschen im Harn 0 01—0 03 g und in der Atemluft 0 05—0 1 g Aceton (MAGNUS LEVY) während Acetessigsäure und β Oxybuttersäure unter diesen Umständen nie gefunden werden Man muß daraus schließen — und die Ausführungen des vorigen Abschnittes sprachen ja gleichfalls in diesem Sinne — daß die Ketonkörper physiologische Durchgangsstufen sind die wie nahezu alle intermediären Stoffwechselprodukte in kleinen Beträgen mit sehr empfindlichen Methoden auch gefaßt werden können Die Mengen wachsen aber schon beim Nichtdiabetiker gewaltig an wenn im Organismus die Bedingungen der Fettoxydation sich erheblich verschlechtern d h nicht genügend Kohlenhydrate zur Verfügung stehen Dieser Fall ist beim absoluten Hunger und bei kohlenhydratfreier Ernährung gegeben Dann erscheint auch β Oxybuttersäure im Harne Die bei zahlreichen Hungerversuchen gefundenen Werte der Ketonurie schwanken gewaltig und wachsen mit zunehmender Dauer des Hungers (vgl die große Monographie von BENEDICT) In der 2 bis 3 Hungerwoche schwanken die Zahlen meist um 2—4 g Aceton und Acetessigsäure und etwa die doppelte Menge β Oxybuttersäure doch können die Werte für die letztere Säure sogar bis 14 g ansteigen (GRAFE BRUGSCH [Lit bei GRAFE Mon (Z)] Die Neigung zur Acidose ist also schon im gesunden Organismus individuell sehr verschieden stark auch die Lebensalter machen da Unterschiede der Säugling und das Kleinkind reagieren am leichtesten mit Ketonurie Beim Erwachsenen bestehen zweifellos Beziehungen zum Ernährungszustand speziell zur Höhe des Eiweißbestandes und des Eiweißumsatzes doch kommen noch andere vorläufig noch nicht näher analysierbare Faktoren hinzu Der Glykogenbestand dürfte wohl nur eine untergeordnete Rolle spielen da er schon nach den ersten 4 bis 5 Hungertagen bei allen Hungernden auf sehr niedrige Werte meist unter 1% absinkt Im pathologischen Hunger wie er vor allem bei schweren Erkrankungen des Magendarmkanals vorliegt handelt es sich natürlich um prinzipiell die gleichen Dinge wie bei experimentell physiologischer Inanition

Sehr wichtig vor allem im Hinblick auf die diabetische Acidose ist die Tatsache daß auch bei calorisch voll ausreichender Ernährung sofern sie ganz vorwiegend aus Fett besteht keine Kohlenhydrate enthält und Eiweiß nur in kleinen oder mittleren Mengen schon beim gesunden Organismus Ketonurie eintritt allerdings meist in sehr viel geringerem aber auch hier individuell wechselndem Grade wie im vollständigen Hunger Nach ZELLERS Untersuchungen kommt es dann zur *Acetonurie* wenn die Beteiligung der Kohlenhydrate am Gesamtcalorienbedarf unter den Grenzwert von 10% herabsinkt Amerikanische Physiologen und Kliniker

wie SHAFFER, WOODYATT, BANTING u. a. [Lit. bei JOSLIN (Z)] haben vor allem für klinische Zwecke Formeln angegeben, um bei gegebenen Kohlenhydrat- und Eiweißgehalt der Nahrung die zweckmäßige maximal bzw. erlaubte Fettmenge zu bestimmen. Am einfachsten ist die Formel von WOODYATT [Lit. bei JOSLIN (Z)]: Erlaubte Fettmenge = zwei Kohlenhydrate + $\frac{\text{Eiweiß}}{2}$. WILDER berechnet die maximal zulässige Fettmenge nach der Formel

$$F = 4\ Kh + 1{,}4\ \text{Eiweiß},$$

verlangt also viel mehr Kohlenhydrate pro 1 g Fett. Komplizierter werden die Formeln, wenn der minimale Eiweißbedarf und die notwendige Calorienzufuhr mit in Rechnung gestellt werden. In Amerika werden vielfach die Kostschemata für Diabetiker nach so komplizierten Formeln berechnet. In Deutschland hält man das für überflüssig und zum Teil sogar für irreführend, da solche Formeln natürlich nur mit Durchschnittswerten arbeiten, die dem individuellen Faktor nicht Rechnung tragen. Entscheidend ist mithin die Reaktion des Organismus im Einzelfalle, die sich zahlenmäßig nicht voraussagen läßt, sondern empirisch festgestellt werden muß. Für den ersten Ansatz der Kost genügt es zu wissen, daß man die Fettzufuhr im allgemeinen höchstens halb so groß wie die Kohlenhydratzufuhr wählen soll.

Beim Nichtdiabetiker wirkt das Eiweiß ausgesprochen antacidotisch, wenn auch in weit geringerem Grade als die Kohlenhydrate. Werden die Calorien der kohlenhydratfreien, aber calorisch ausreichenden Nahrung ganz oder fast ganz durch Eiweiß gedeckt, so bleibt eine Ketonurie ganz aus oder auf sehr niedrige Beträge beschränkt.

Gegenüber der physiologischen Acidose ist die diabetische dadurch charakterisiert, daß sie einmal unter Ernährungsbedingungen eintritt, in denen sie beim Nichtdiabetiker fehlt, und ferner Stärken annimmt, die der Gesunde niemals aufweist.

Mit v. NOORDEN kann man die diabetische Ketonurie für praktische Zwecke in drei Gradstärken einteilen:

1. die leichte Form (positive Aceton-, aber negative Acetessigsäurereaktion),
2. die mittelschwere Form (stark positive Aceton- und schwach positive Acetessigsäurereaktion),
3. die schwere Form (mit stark positiven Proben auch für Acetessigsäure und Auftreten von β-Oxybuttersäure).

Nur die beiden ersten Formen lassen sich scharf voneinander trennen, während die Übergänge der zweiten in die dritte Form etwas fließend sind, zumal kleine Mengen von Acetessigsäure schon bei schwachem Ausfall der GERHARDschen Probe vorhanden sein können.

Wenn wir uns für praktische Zwecke meist mit der Schätzung der Bestimmung der Ketonkörperausscheidung begnügen, so darf uns das nicht dazu verführen, die Ketonurie als zuverlässiges Maß für die Acidose, d. h. die Größe der tatsächlichen Ketonkörperbildung und deren Gefahren zu betrachten. Zwischen die Quellen der Bildung, die Gewebe, vor allem die Leber, und ihre Ausscheidung ist das Transportsystem und vor allem das Ausscheidungsorgan zwischengeschaltet. Die Acetonkörper häufen sich, wie vor allem MAGNUS-LEVY gezeigt hat, leicht im Gewebe an; vor allem gilt das für die schwer wasserlösliche β-Oxybuttersäure in reiner Form, während ihre Salze leichter in den Blutstrom gelangen können. Wichtiger aber vielleicht noch ist die Tatsache, daß auch die Niere im schweren Diabetes nicht mehr normal funktioniert, sondern durch die Ketonkörper geschädigt ist. So kommt es, daß der Quotient

$$\frac{\text{Aceton-Konzentration im Harn}}{\text{Aceton-Konzentration im Blut}}$$

Verschiebung von p_H zu pathologisch erniedrigten Werten zum Ausdruck gelangt, dagegen in ausgeprägten Fällen immer zur Abnahme der Alkalireserve. Ähnliche Verhältnisse lassen sich experimentell durch Zufuhr großer Mengen von Mineralsäuren erzeugen.

Auch sonst ist die Acidose als solche nichts absolut Charakteristisches für die Zuckerkrankheit, da die sie erzeugenden Körper auch im reinen Hunger oder bei isolierter Fetternährung des gesunden Organismus entstehen. Jedoch geben die Bedingungen und das Ausmaß des Auftretens saurer Substanzen der sogenannten Ketonkörper und vor allem ihre Folgeerscheinungen für den Körper der diabetischen Acidose ihre klinisch bedeutungsvolle Sonderstellung. Hinsichtlich der physiologischen Chemie sei auf das Kapitel Acidose S. 553 verwiesen.

1. Physiologische und diabetische Acidose und die sie bestimmenden Faktoren.

Das Auftreten von Acetonkörpern im Harn ist weder an sich etwas Krankhaftes noch gar etwas für den Diabetes Charakteristisches.

Schon unter ganz normalen Ernährungsverhältnissen erscheinen beim gesunden Menschen im Harn 0,01—0,03 g und in der Atemluft 0,05—0,1 g Aceton (MAGNUS-LEVY), während Acetessigsäure und β-Oxybuttersäure unter diesen Umständen nie gefunden werden. Man muß daraus schließen — und die Ausführungen des vorigen Abschnittes sprachen ja gleichfalls in diesem Sinne —, daß die Ketonkörper physiologische Durchgangsstufen sind, die wie nahezu alle intermediären Stoffwechselprodukte in kleinen Beträgen mit sehr empfindlichen Methoden auch gefaßt werden können. Die Mengen wachsen aber schon beim Nichtdiabetiker gewaltig an, wenn im Organismus die Bedingungen der Fettoxydation sich erheblich verschlechtern, d. h. nicht genügend Kohlenhydrate zur Verfügung stehen. Dieser Fall ist beim absoluten Hunger und bei kohlenhydratfreier Ernährung gegeben. Dann erscheint auch β-Oxybuttersäure im Harne. Die bei zahlreichen Hungerversuchen gefundenen Werte der Ketonurie schwanken gewaltig und wachsen mit zunehmender Dauer des Hungers (vgl. die große Monographie von BENEDICT). In der 2. bis 3. Hungerwoche schwanken die Zahlen meist um 2—4 g Aceton und Acetessigsäure und etwa die doppelte Menge β-Oxybuttersäure, doch können die Werte für die letztere Säure sogar bis 14 g ansteigen (GRAFE, BRUGSCH [Lit. bei GRAFE, Mon. (Z)]. Die Neigung zur Acidose ist also schon im gesunden Organismus individuell sehr verschieden stark, auch die Lebensalter machen da Unterschiede. Der Säugling und das Kleinkind reagieren am leichtesten mit Ketonurie. Beim Erwachsenen bestehen zweifellos Beziehungen zum Ernährungszustand, speziell zur Höhe des Eiweißbestandes und des Eiweißumsatzes, doch kommen noch andere, vorläufig noch nicht näher analysierbare Faktoren hinzu. Der Glykogenbestand dürfte wohl nur eine untergeordnete Rolle spielen, da er schon nach den ersten 4 bis 5 Hungertagen bei allen Hungernden auf sehr niedrige Werte, meist unter 1% absinkt. Im pathologischen Hunger, wie er vor allem bei schweren Erkrankungen des Magendarmkanals vorliegt, handelt es sich natürlich um prinzipiell die gleichen Dinge wie bei experimenteller physiologischer Inanition.

Sehr wichtig vor allem im Hinblick auf die diabetische Acidose ist die Tatsache, daß auch bei calorisch vollausreichender Ernährung, sofern sie ganz vorwiegend aus Fett besteht, keine Kohlenhydrate enthält und Eiweiß nur in kleinen oder mittleren Mengen, schon beim gesunden Organismus Ketonurie eintritt, allerdings meist in sehr viel geringerem, aber auch hier individuell wechselndem Grade wie im vollständigen Hunger. Nach ZELLERS Untersuchungen kommt es dann zur Acetonurie, wenn die Beteiligung der Kohlenhydrate am Gesamtcalorienbedarf unter den Grenzwert von 10% herabsinkt. Amerikanische Physiologen und Kliniker

Kh nach zwei Tagen einer ganz kohlenhydratarmen aber fleisch und fettreichen Nahrung eine so gewaltige Zuckerausscheidung daß $\frac{D}{N}$ auf den Wert einer maximalen Zuckerbildung aus Eiweiß anstieg Ähnliche auch die Acidose umfassende Fälle haben WILDER BOOTHBY und BEELER [Lit bei G LUSK (Z)] beschrieben Folgende zusammenfassende von mir nur wenig geänderte Tab 84 von LUSK gibt über die Resultate einen guten Überblick

Tabelle 84 *Wirkung einer fast kohlenhydratfreien aber eiweiß und fettreichen Kost auf Glykosurie und Ketonurie beim Diabetiker (nach LUSK)*

Nr der Perioden	II	III	IV	V	VI	X
Anzahl der Tage	(Hunger)	,	4	5	10	4
Diät						
g Eiweiß	—	46 9	94	103 6	9 9	104 8
g Kh		0	1 8	3 3	1 6	3 8
g Fett		88 3	99 1	137 9	83 4	1 6 3
Urin						
g N	4 43	13 3	18 0	17 0	—	1 4
g Zucker	0	—	51 4	67 6	—	9 6
D N	—	1 88	9	3 3	—	3 63
g Acetonkörper	0 29	2 33	39	0	—	13
Grundumsatz (Abweichungen von der Norm in)	—	— 18	— 14	— 10	— 0	— 1
RQ	—	0 0	0 0	0 69	0 2	0 69

Vergleicht man die zweite Periode (Hunger) vor allem mit der fünften (starker Eiweißreichtum der Nahrung) so kann an der gewaltigen Wirkung des Eiweißes auf die Zuckerausscheidung die von 0 auf 67 6 g Tag ansteigt und der Ketonurie die von 0 29 auf 0 2 g hochspringt kein Zweifel sein Daß das Fett allein nicht so wirkt geht aus Periode VI deutlich hervor Leider fehlt eine reine Eiweißperiode die zur Entscheidung der Frage ob das Eiweiß allein oder die Kombination mit Fett der ungünstige Faktor ist notwendig gewesen wäre Beobachtungen wie diese sind übrigens große Raritäten Trotz vieler Bemühungen ist es mir nie gelungen solche oder ähnlich beweiskräftige Fälle von Eiweißschädigung bei Diabetikern unter meinen eigenen Patienten ausfindig zu machen Heute in der Insulinära ist diese Frage fast gegenstandslos geworden

3 Die Pathophysiologie des Coma diabeticum Leichtere Grade der Acidose bringen zwar für manche Kranke gewisse subjektive Beschwerden wie Mattigkeit benommenen Kopf Nachlassen der Energie Depressionen mit sich bedeuten aber keine objektive Gefahr zumal wenn einer Alkaliverarmung durch Insulin entgegengearbeitet wird Gelingt es allerdings nicht den Schwund der Alkalibestände des Körpers zu hindern so muß der Körper die Alkalibestände besonders im Skelettsystem plündern

Sinkt die Alkalireserve weiter ab unter etwa 30 Vol % Kohlensäure so entstehen zunehmende Vergiftungssymptome Mattigkeit Hinfälligkeit und Depression nehmen zu die Atmung nimmt einen auffallend tiefen Charakter an der nach seinem ersten Darsteller und Deuter als KUSSMAULsche Atmung bezeichnet wird Wenn dann nicht sofort mit großen Insulindosen eingeschritten wird entwickelt sich das Coma diabeticum das auf voller Höhe manchmal auch da Insulin

der sogenannte hamorenale Index (BÜLOW HANSEN ABRAHAM und ALTMANN) normalerweise einen Wert von 10 0 hat dagegen mit zunehmender Acidose immer mehr absinkt fast bis zur Einheit Damit kommt die zunehmende Acetonretention im Blute zahlenmaßig zum Ausdruck Es scheint daß die Niere uber einen be stimmten Betrag hinaus Acetonkorper nicht auszuscheiden vermag Die erschwerte Ausschwemmung der stark sauren Valenzen aus dem Gewebe und ihre Anhaufung im Blut mussen notwendig wie ein Circulus vitiosus die Acidose verstarken

Fur den Organismus ist aber die Gewebs und Blutacidose nicht die Harnaci dose von entscheidender Bedeutung deshalb hat man nach Methoden gesucht die Korperacidose zu bestimmen Es hat sich gezeigt daß der beste Indicator die Feststellung der sogenannten *Alkalireserve* ist fur die uns VAN SLYKE durch Titra tion des Bicarbonates im Blutplasma eine auch klinisch brauchbare Methode beschert hat die noch weitere Vereinfachungen zulaßt

Fur die Praxis und vor allem fur raschen Gebrauch ist diese Methode aber immer noch zu kompliziert Es ist weit einfacher die CO Spannung in der Alveo larluft nach der Methode von HALDANE u Mitarb zu bestimmen allerdings *sind exakte Resultate nur bei nichtbenommenen Patienten welche die Weisungen* des Arztes noch befolgen konnen zu erhalten

Dr PETERS von meiner fruheren Klinik hat damals ein einfaches und auch heute noch gut brauchbares Modell angegeben (vgl S 251ff der 1 Aufl 1931) Aus CO_2 Spannung und prozentualem CO Vol des Blutes laßt sich nach HENDERSON und HASSELBACH das p_H des Blutes recht genau berechnen Die *Hauptacidosequellen* sind auch beim Diabetiker das Korper bzw das Nahrungs fett Wahrend aber beim Gesunden die Eiweißkorper hinsichtlich der Acidose neutral oder sogar antacidotisch wirken besteht beim schweren Diabetiker mit starker *Neigung zu Acidose zuweilen auch eine Empfindlichkeit gegenuber* dem Eiweißgehalt der Nahrung d h den in ihr enthaltenen ketogenen Aminosauren An dieser Tatsache als solcher ist nicht zu zweifeln wenn ihre Bedeu tung auch zweifellos ubertrieben wird Zunachst besteht diese ketogene Wirkung des Eiweißes nur beim schweren Diabetiker und auch hier nur in einem kleinen Teil der Falle bei einer Diatanordnung die eine Ketonurie begunstigt Auffallend ist es daß wenn man solchen Kranken sehr große Eiweißmengen gibt dagegen das Fett entsprechend reduziert die Acidose sofort geringer wird so daß man den Eindruck hat daß weniger das Eiweiß an sich als seine Kombination mit großen Fettmengen der Acidose in schweren Fallen Vorschub leistet Ersetzt man das gewohnliche Fett durch Intarvin oder Diafett so bleibt nach den Untersuchungen amerikanischer Autoren und auch von ULLMAN die Fleischacidose ganz oder fast ganz aus Daß hier noch besondere Prozesse eine Rolle spielen geht u a auch daraus hervor daß nach Untersuchungen meiner fruheren Klinik Fleisch meist ungleich acidotischer wirkt als Leber Niere oder Milz Auch sonst verhalten sich die ver schiedenen Korperorgane biologisch durchaus verschieden was nur zum Teil durch ihre verschiedene Aminosauren Zusammensetzung bedingt ist

Die Tatsache der fur die Acidose ungunstigen Kombination von Fleisch und Fett war fruher schon PETRÉN aufgefallen und fur ihn der Ausgangspunkt seines *besonderen Regimes Er schrankte nicht* das Fett zugunsten des Eiweißes ein sondern redete umgekehrt einer fast ausschließlichen Fetternahrung mit minimalen Eiweißgaben das Wort Eine besonders instruktive Beobachtung hinsichtlich der ungunstigen Wirkung von Fleisch und Fett sowohl auf Zucker wie Acetonkorperausscheidung haben GEPHART AUB DU BOIS und LUSK aus der Vorinsulinara mitgeteilt Hier bekam ein Diabetiker mit einer Toleranz von 40 g

Vielleicht kommt daneben auch noch in Betracht, daß zu den intermediären Säuren noch die Kohlensäure sich gesellt, die aus dem Gewebe nicht immer genügend rasch abtransportiert werden kann, sich infolgedessen darin anhäuft und als leicht eindringende Säure giftiger wirkt, als ihrer Dissoziation entspricht.

Noch ein anderer Einwand ist gegen die NAUNYNsche Theorie erhoben worden, nämlich der Hinweis auf die Tatsache, daß das Koma zwar in der Regel, aber keineswegs immer auch bei einem durch große Alkalizufuhr alkalisch gemachten Urine auftreten kann. NAUNYN, der selbst ähnliche Beobachtungen gemacht hat, hat diesen Angriff durch die Annahme zu entkräftigen gesucht, daß in den Geweben die Quellen der Ketonkörper so reichlich fließen, daß in der Zelle selbst eine Neutralisation durch das umgebende Alkali nicht immer eintritt.

Tatsächlich kann heute wohl ernstlich kein Zweifel daran sein, daß das Koma in allererster Linie durch eine Übersäuerung oder moderner und biologisch wohl richtiger ausgedrückt, durch seine notwendige Folge, nämlich die Alkaliverarmung bedingt ist. Das Koma geht stets mit großen Wasserverlusten einher, die zwischen 5—13 Liter betragen, ferner mit Salzverlusten, besonders an NaCl, die auch 30—40 g betragen können. Gefährlich können auch die Kaliumverluste werden. Hauptursache aller dieser Verluste ist die Minderung der Alkalibestände durch die Acidose und der enorme Wasserbedarf der Nieren für die Ausscheidung aller der zahlreichen harnfähigen Stoffe.

Die *Literatur* zu diesem Abschnitt befindet sich im Nachtrag auf S. 1037—1039.

h) Der anorganische Stoffwechsel.

Auch der anorganische Stoffwechsel des Diabetikers kann charakteristische Veränderungen aufweisen. Es gilt das vor allem für die schweren Fälle. Die Anomalien betreffen sowohl den Wasserhaushalt als auch den Mineralstoffwechsel, die ja beide in engen Beziehungen zueinander stehen.

αα) Der Wasserhaushalt.

Daß hier Abweichungen von der Norm bestehen, zeigen schon die neben der Mattigkeit wichtigsten und konstantesten Symptome der Krankheit, die Polydipsie und die Polyurie, die Werte von 10—14 l/Tag erreichen kann. Vermehrter Durst ist auch dem Gesunden nichts Fremdes. Aber hier stellt er sich im allgemeinen nur ein, wenn abnorme Wasserabgaben oder vermehrte Salzaufnahmen vorausgegangen waren. Für die diabetische Polydipsie, die im Gegensatz zum Diabetes insipidus nachts aufzuhören pflegt, ist charakteristisch, daß diese Voraussetzungen nicht bestehen. Trotzdem liegen im Prinzip die gleichen Vorgänge zugrunde. Wie beim Gesunden nach einer salzreichen Kost zur besseren und rascheren Eliminierung der anorganischen Überschüsse die Gewebe und die Niere für die Verdünnung der osmotisch sehr wirksamen Substanzen Wasserbedarf in Gestalt des Durstes anmelden, so löst die Anhäufung und Ausscheidung des Zuckers beim Diabetiker ebenfalls vermehrtes Flüssigkeitsbedürfnis aus. In dem Maße, wie Hyperglykämie und Glykosurie sich vermindern bzw. verschwinden, vermindert sich der Durst. Meist ist die durch den Durst erzwungene vermehrte Wasseraufnahme ausreichend, um den Wasserhaushalt im Gleichgewicht zu halten und den Organismus vor Wasserverlusten zu bewahren. Daneben gibt es aber auch Fälle, in denen keine Beziehungen zwischen Polydipsie und Glykosurie bestehen, in denen sogar der Durst der Zuckerausscheidung vorangeht [v. NOORDEN(Z) u. FALTA(Z)]. Umgekehrt können auch trotz hoher Harnzuckerausscheidung Polydipsie und Polyurie fehlen [FRANK: *Diabetes decipiens*(Z)]. Manchmal und zumal in schweren Fällen kommt es aber zu stark negativen Wasserbilanzen und damit zu Gewichtsabnahmen und Austrocknungserscheinungen. Am ausgesprochensten sind sie beim sog. Diabète maigre und vor allem im Koma.

nicht mehr zu beseitigen vermag Bezuglich der klinischen Erscheinungen der End *zustande des Diabetes sei auf das entsprechende spatere* Kapitel verwiesen Hier soll nur die Stoffwechselpathologie dieses Zustandes kurz besprochen werden Bemerkenswert ist zunachst daß sich rein zahlenmaßig der Grad der Abnahme der Alkalireserve bei der es zum Koma kommt nicht angeben laßt Sicher ist nur *daß ein solches bei Zahlen unter 20 Vol % CO_2* Spannung wohl ausnahmslos sich einstellt aber vielfach sind so starke Erniedrigungen zur Auslosung gar nicht notig Erst recht ist es unmoglich fur die Ketonurie die Intensitat anzugeben die zum Koma fuhrt Individuelle Reaktionseigentumlichkeiten vor allem wohl der *nervosen Zentralapparate daneben aber sicher auch der Zustand* der Ernahrung des Kreislaufs und der Nieren spielen hier anscheinend eine große Rolle dazu kommt aber anscheinend auch der Zeitfaktor Rasche sturzweise Abnahmen der Alkalireserve wie wir sie manchmal bei rapidem Anstieg der Acidose gelegentlich *schwerer Infekte sehen erscheinen be onders gefahrlich vielleicht weil hier* dem Organismus keine Zeit zur Anpassung bleibt Unter solchen Umstanden kann das Koma schon bei Werten der Alkalireserve zwischen 30—40 Vol % eintreten

Man hat vielfach die Acidose in eine kompensierte und eine dekompensierte eingeteilt Das Testobjekt dafur ist die H Ionenkonzentration *des Blutes die* normalerweise bei 7 38—7 40 p_H liegt Diesen konstanten Wert sucht auch der diabetische Organismus mit allen Mitteln aufrecht zu erhalten Dazu dienen die Abstumpfung der Ketosauren mit Gewebsalkalien und dem Alkali aus kohlen sauren Salzen nach Austreibung von CO ferner das Neutralisationsammoniak aus den NH_2 Gruppen der Aminosauren und schließlich das starke Pufferungs system des Blutes durch die Serumeiweißkorper (7—9%) und das Hamoglobin (16%) amphotere Substanzen die sowohl mit Sauren wie mit Basen Salze bilden konnen Eine Acidose ist dann dekompensiert wenn alle diese Hilfen nicht aus reichen um ein Absinken von p_H unter den Normalwert zu verhindern Die kom pensierte Hypokapnie d h die herabgesetzte Alkalireserve ist dann in die vollige Acidose ubergegangen die fast immer todlich ist Glucklicherweise ist das außer ordentlich selten und kommt nur im schwersten Koma ganz vereinzelt vor

Obwohl wir erst heute uber exakte Methoden zur Bestimmung aller der bei der Komaentwicklung maßgebenden Faktoren verfugen hat doch schon NAUNYN mit genialer Intuition das Wesen des diabetischen Komas in einer Saurevergiftung richtig erblickt Er stutzte sich dabei vor allem auf Versuche von HALLERVORDEN WALTER STADELMANN und MAGNUS LEVY [Lit bei NAUNYN (Z)] HALLERVORDEN fand die gewaltigen Ammoniakmengen im Harne WALTER beobachtete bei experimenteller Saurevergiftung das gleiche klinische Bild und Stoffwechselverhal ten wie beim diabetischen Koma STADELMANN erkannte die chemische Natur der im Harn in gewaltigen Mengen ausgeschiedenen Sauren und *MAGNUS LEVY schließ* lich fand die β Oxybuttersaure in großen Mengen in den Organen Komatoser

NAUNYN ging bei der Aufstellung seiner Sauretheorie des Komas von der Hypothese aus daß der Saurecharakter der Acetonkorper entscheidend sei nicht *eine ihnen sonst zukommende toxische Wirkung In die em Punkte* ist seine An sicht nicht ohne Widerspruch geblieben Vor allem v NOORDEN hat immer den Standpunkt vertreten daß auch die Natur der Saure von Bedeutung sei Tatsach lich sind auch andere Sauren wie Isobuttersaure und anorganische Sauren in gleicher Aciditatsstarke dargereicht anscheinend weniger giftig als gleichsaure Mengen von β Oxybuttersaure oder Acetessigsaure [HERTER und WILBUR EHR MANN LOEWY u a Lit bei v NOORDEN (Z)] Fur die β Oxybuttersaure wiesen HAR PUDER und ERBSEN gegenuber der Acetessigsaure eine spezifische narkotische Wir kung unabhangig vom Saurecharakter nach Immerhin sind die Unterschiede nicht so groß daß die Natur der Saure sehr wesentlich neben der Starke ins *Gewicht fallt*

durfte es sich nur um eine leichte oft nur passagere Schadigung durch Zucker und Ketonkorperdurchtritt handeln Wie ungunstig gerade die letzteren in hoher Konzentration die Nierenfunktion verschlechtern wurde schon erwahnt

Trotz der großen Rolle renaler Faktoren in manchen Fallen kann es aber keinem Zweifel unterliegen daß es auch echte Ödeme rein diabetischer Genese bei vollig intakten Nieren gibt Die Krankheit selbst schafft diese Bereitschaft und zwar vor allem die Acidose Nach den wichtigen Untersuchungen von C OEHME ist der Wasserbestand des diabetischen Organismus bei fortgeschrittener Acidose und dadurch bedingter Alkaliverarmung von der Reaktionslage des Stoffwechsels abhangig indem Steigerung der Acidose Entwasserung Minderung Wasserretention mit sich bringt

Literatur

BALCAR SANSUM and WOODYATT Arch Int Med 4 116 (1919) — BLUM L u Mitarb C r Soc Biol Paris 93 9? 95 (1927) 96 643 (19 7) 98 5 7 (19 8) 101 71 18 (19 9) — Press méd 36 1411 (19 8)

HOFF F Dtsch med Wschr 193 1809 193 741 789

KERPEL FRONIUS E Erg inn Med 51 (1936) — Klin Wschr 193 1466 — KLEIN O Med Klin 19 I

LABBÉ M NEPVEUX et POHACEK Arch des Mal Appar digest 1 601 (19 7) — LABBÉ M and CUMSTON A clinical treatise on diabetes mellitus London Heinemann 1936

MARX H Der Wasserhaushalt des gesunden und kranken Menschen S Berlin Springer 193 — McCANCE Lancet 1936 643 704 765 8 3 — McCANCE and WIDDOWSON J of Physiol 91 (1937) 95 36 (1939) — McQUARRIE THOMPSON and ANDERSEN Proc Soc exper Biol a Med 31 90 (1934) — J Nutrit 11 77 (1936) — MEYER BISCH P Mineral und Wasserstoffwechsel bei Diabetes mellitus Erg inn Med 5 467 (19 7)

OEHME C Klin Wschr 193 I — Dtsch med Wschr 19 4 1063

PETERS J P Body water Springfield (Ill) Thomas 193 — Physiologic Rev 24 491 (1944)

SIEBECK R zit bei H MARX STROTHMANN Dtsch Arch klin Med 16 118 (1928)

ββ) *Der Mineralhaushalt*

Der Salzstoffwechsel beim D m ist fruher recht stiefmutterlich behandelt worden Das hat erst in den letzten Jahrzehnten aufgehort jedenfalls hinsichtlich der schweren Acidose und des Komas bei denen mit Sicherheit starkere Anomalien zu erwarten waren Exakte umfassende Bilanzuntersuchungen die in leichten Fallen durchfuhrbar waren und einen tieferen Einblick in den anorganischen Umsatz verschafft hatten sind da sie alle wichtigen Salze umfassen mussen sehr muhsam und wenig lohnend Sie fehlen daher im W weitgehend (Letzte Zusammenfassung bei FANCONI auf dem Zuricher internationalen Symposion (19 4))

Unter den Mineralien steht das *Kochsalz* an erster Stelle und ist daher auch am besten studiert Die engen Beziehungen zum Wasserhaushalt sind sehr bekannt so daß beide Stoffwechselkomponenten eigentlich nur im Zusammenhang besprochen werden konnen Viele Diabetiker sind Salzfreunde worauf vor allem JOSLIN hinweist Er erwahnt Kochsalzausscheidungen von 40—4 g/Tag Der Grund fur diese Liebhaberei ist mir nie klar geworden Nur bei Polyurien ist dies Bedurfnis verstandlich da es hier nicht nur zu großen Wasser sondern auch Kochsalzverlusten kommt Es findet sich aber dies Salzverlangen oft auch bei kompensierter Stoffwechsellage ohne oder mit Insulin

Einschrankung der NaCl Zufuhr kann bei Zuckerkranken zumal wenn sie unterernahrt sind und deshalb viel Wasser gespeichert hatten starke Gewichtsturze hervorrufen Bei schwerer Acidose sah zuerst MAGNUS LEVY die Kochsalzwerte im Harn bis auf 1 g pro Tag herabgehen Das ist bedingt sowohl durch eine Nierenschadigung infolge der Acidose wie durch die Heranziehung des Na Ions

H. MARX stellte bei einem Komatösen mit 480 mg% Blutzucker und 18 Vol.% Alkalireserve ein Hb von 135% und eine Blutmenge von nur 800 cm³, dem niedrigsten Werte, der bisher je beschrieben wurde, fest. Auf reichliche Kochsalzinfusionen hin stieg er *nach einer Stunde bereits auf 3000 cm³*, einen fast normalen Wert.

Es ist sehr wohl möglich, daß eine solche gewaltige Exsiccose und ein dadurch bedingtes Versagen des Kreislaufs beim Tode durch Koma oder durch Kreislaufkollaps ohne Koma eine maßgebende Rolle spielt (STROTHMANN). Sie muß unter allen Umständen sofort durch große Kochsalzinfusionen von 5—12 l beseitigt werden.

Wahrscheinlich spielt bei dem Zustandekommen der Polyurie außer dem renalen noch ein Gewebsfaktor mit (OEHME, HOFF u. a.). OEHME nimmt bei schwerer Acidose eine Entquellung der Organe an, indem durch Alkaliverarmung das Gewebs-pH sich etwas nach der sauren Seite verschiebt. Sicher gilt dies wohl für die sogenannte decompensierte Acidose, aber wohl auch für andere Fälle, wenn man annimmt, daß eine Gewebsacidose nicht notwendig immer zu einer *Änderung des Bluts-pH zu führen braucht.*

Auch beim normalen Tiere lassen sich durch fortgesetzte intravenöse Glucoseinjektionen eine schwere Exsiccose und Salzmangelerscheinungen hervorrufen (BALCAR, SANSUM u. WOODYATT, KERPEL u. FRONIUS [hier auch Zusammenfassung]). Ursache der Polyurie ist in der Niere selbst entweder eine Behinderung der Rückresorption des Glomerulusfiltrates durch die Tubuli (KERPEL u. FRONIUS) oder eine vermehrte Glomerulusausscheidung durch Hypotonose infolge Alkalimangel (PETERS u. MCCANCE).

Die Polyurie bei schwerer Acidose führt in der Regel auch zu *Salzmangelerscheinungen*, die schließlich die Nieren deletär beeinflussen können, indem es zu Anurie und Rest-N-Erhöhungen kommt.

Diese Azotémie par manque de sel, wie L. BLUM u. Mitarb. sie nannten, läßt sich auch experimentell durch langdauernden Kochsalzverlust hervorrufen. Auch beim Menschen kann nach zu langer und zu rigoros durchgeführter kochsalzfreier Diät manchmal ein solcher Zustand auftreten (Lit. bei KERPEL u. FRONIUS). Die Ursache dieser Rest-N-Erhöhungen ist vorläufig noch unklar (vgl. dazu KERPEL u. FRONIUS). Wahrscheinlich ist sie in der Niere gelegen, aber man hat auch an einen toxogenen Eiweißzerfall in den Geweben gedacht, doch liegen dafür keine Beweise vor.

Zwischen der diabetischen und der gewöhnlichen Niereninsuffizienz bei primären Nierenleiden *bestehen insofern Unterschiede, als in leichten Fällen anatomische* Veränderungen an den Nieren fehlen und eine geeignete Behandlung mit Insulin und Salzinfusionen die Funktionsstörungen wieder reversibel zu machen pflegt.

Anders liegen natürlich die Dinge, wenn es an den Nieren bereits zu einer intercapillären Glomerulosklerose im Sinne von KIMMELSTIEL-WILSON oder anderen organischen Schädigungen gekommen ist. (Lit. im Nieren-Kapitel.)

Häufig ist *auch beim Diabetiker* — und hier ziemlich unabhängig von der Schwere des Zustandes — die Neigung zum entgegengesetzten Verhalten des Wasserhaushalts, die Tendenz zur Wasserretention und das Auftreten von Ödemen. Vor allem bei gewissen Behandlungsmethoden diätetischer (z. B. Haferkuren) oder medikamentöser Art (Alkali, Insulin) treten sie in die Erscheinung. Die Beurteilung der Genese dieser Störungen im Wasserhaushalt, vor allem da, wo Retentionen vorliegen, ist durch die bei Diabetikern so außerordentlich häufige Schädigung der Nieren erschwert. Selbstverständlich liegen hier nur in einem Bruchteil echte Nephritiden vor (nach v. NOORDEN immerhin in 50%), meistens

Die wichtige Beobachtung von HOLLER wurde von allen Nachuntersuchern (NICOLSON und BRANNING, GUE, TU, PAPOPORT u. a.) bestätigt. Dabei wurde festgestellt, daß die Senkungen des K-Spiegels im Blute am stärksten waren, wenn mit dem Insulin gleichzeitig Glucose injiziert wurde.

Eingehende vergleichende Bilanzversuche von DANOWSKI u. Mitarb. (1949) ergaben, daß die K-Verluste mit negativen Bilanzen auch für H_2O, Na, Cl, N und Glucose einhergehen. Das vermehrt ausgeschiedene Kalium stammt nicht nur aus dem eingeschmolzenen Glykogen, sondern auch aus dem zersetzten Plasmaeiweiß, vor allem aber aus der extracellulären Flüssigkeit.

Gegen Zuführen großer Kaliummengen ist das Herz sehr empfindlich. DANOWSKI u. Mitarb. konnten elektrographisch ausgesprochene Myokardschaden feststellen, die aber nach einigen Wochen verschwanden. Hinsichtlich der therapeutischen Nutzanwendungen dieser neuen Untersuchungen sei auf das Kapitel Komatherapie verwiesen.

Phosphor. Trotz der nahen Beziehungen des Phosphors zum Kh-Stoffwechsel und zum Teil auch des Ca-Umsatzes fehlt bisher noch eine systematische Durcharbeitung des Verhaltens dieses Minerals beim D. m.

Sicher ist, daß, wie schon MACLEOD (Z) feststellte, der P-Bedarf des Zuckerkranken über den Normalwert von etwa 1 g/Tag erhöht ist. Im Koma steigt der Blutphosphor an und wird durch Insulin wieder auf normale oder subnormale Werte herabgedrückt (FRANCKS u. Mitarb.). Intravenöse Injektionen von 1,32 bis 2,64 g P in gepufferten Natriumphosphatlösungen steigern die Blutwerte nur flüchtig und senken sie meist auf subnormale Werte, so daß der größte Teil retiniert wird.

Gleichzeitig mit der Retention besserte sich die Kh-Bilanz, Plasmachlorid und CO_2-Bindungsvermögen sowie Wassergehalt stiegen an und das gesamte klinische Bild besserte sich, so daß FRANKS u. Mitarb. zur parenteralen Zufuhr von Natriumphosphat in den ersten 4—8 Std nach der ersten großen Insulininjektion raten.

DANOWSKI u. Mitarb. beobachteten bei der Acidose einen gewissen Parallelismus in der Ausscheidung von K und P. Als Quelle der Extraausscheidung kommen in erster Linie die an beiden Stoffen sehr reichen Erythrocyten in Betracht, da diese an beiden Mineralien ärmer werden.

Der später bei der Beseitigung der Acidose wieder retinierte Phosphor scheint jedenfalls zuerst vom Gewebe aufgenommen zu werden.

Schwefel. Der S-Stoffwechsel beim D. m. ist bisher, wie es scheint, noch nicht systematisch untersucht, doch sind den SH-Gruppen zahlreiche Arbeiten gewidmet (Literatur bei HOUSSAY). Das Insulin enthält 3,31% S ausschließlich in SH-Gruppen, die für das normale Funktionieren der β-Zellen entscheidend sind. Nach HOUSSAY werden beim Alloxandiabetes die freien SH-Gruppen der β-Zellen meist irreversibel geschädigt. Das Absinken ihrer Menge ist charakteristisch für den schweren D. m. Gleichzeitig ist der Blut-Glutathiongehalt herabgesetzt, wenn auch nicht in gesetzmäßiger Beziehung zum Blutzucker. Thiouracile und Cystein steigern den Gehalt an freien SH-Gruppen und vermindern die Häufigkeit eines D. m. nach subtotaler Pankreasexstirpation (HOUSSAY).

Literatur

CRAMPTON, J. H., u. a.: Potassium in treatment of diabetic Coma. Diabetes. J. Amer. Diab. Assoc. 2, 1 (1953).

DANOWSKI, S. TH., P. M. HALD and J. P. PETERS: Sodium, potassium and phosphates in the cells and serum of blood in diabetic acidoses. Amer. J. Physiol. 194, 66. — DANOWSKI, I. S., J. H. PETERS, J. I. F. RATHBUN, J. M. QUASHNOCK and L. GREEMAN: Studies in diabetic acidosis and coma with particular emphasis on the retention of administered potassium. J. Clin. Invest. 28, 1 (1949).

zur Abstumpfung der Ketosäuren (DANOWSKI, PETERS u. Mitarb.). Im Koma besteht meist eine Hypochlorämie. Große Kochsalzzufuhren können Hyperglykämie, Glucosurie und Ketonurie und dadurch den Insulinbedarf herabsetzen (McQUARRIE). Nach McLEAN und WILDER läßt sich durch diese Maßnahmen manchmal auch die Insulinresistenz vermindern; andererseits erhöhen Natriumcarbonat und Na-Lactat den Blutzucker [M. LABBÉ u. Mitarb. (zit. bei MEYER-BISCH)], während die Ca-Salze der gleichen Säuren entgegengesetzt wirken. MEYER-BISCH fand, daß die Glucosurie an sich auch ohne schwere Nierenveränderungen die NaCl-Ausscheidung durch die Nieren behindert, womit ein neues Moment für die Ödembereitschaft mancher Zuckerkranker gegeben ist. Dazu kommt, daß nach O. KLEIN (zit. bei MEYER-BISCH) NaCl zum Teil trocken im Gewebe zurückgehalten werden kann, weil ähnlich wie im Harn auch im Gewebe die Hyperglykämie den Austritt von Kochsalz erschwert. Die genannten Tatsachen sind vorläufig nur einzelne Bausteine zu einem Gesamtbau unserer Vorstellungen von dem anscheinend sehr komplizierten und nicht immer gleichsinnig gestörten Kochsalzstoffwechsel beim D. m.

Calcium. Bei schwerer Acidose werden auch die Calciumsalze zur Aufrechterhaltung der Alkalireserve herangezogen. Da sie hauptsächlich im Knochen stecken, so kann hier eine weitgehende Osteoporose mit der Neigung zu Frakturen besonders bei älteren Leuten resultieren. Therapeutisch ergibt sich die Konsequenz, daß der Ca-Gehalt der Diabetikerkost weit über den Normalbedarf von etwa 0,7—1,0 g/Tag hinausgehen muß.

Kalium. Das Studium dieses beim D. m. früher wenig untersuchten Minerals hat neuerdings ein besonderes Interesse gefunden, zumal bei der schweren Acidose und im Koma, nachdem schon einige ältere Beobachtungen auffallende Anomalien ergeben hatten. So wurde bei der Insulin-Schocktherapie der Psychosen ein Anstieg des Blutkaliums festgestellt. Kaliumsalze sollen auch die Symptome der Hypoglykämie günstig beeinflussen (McQUARRIE). HARROP und BENEDICT stellten schon 1923 beim Zuckerkranken eine Herabsetzung des Serumkaliums unter Insulineinfluß fest, *aber erst die Untersuchungen von HOLLER (1946) gaben dem* Studium des K-Stoffwechsels den auch praktisch sehr wichtigen entscheidenden Antrieb. HOLLER sah bei einem 13jährigen Mädchen nach Besserung eines sehr schweren Komas unter Insulin und intravenösen Kochsalzglucoseinjektionen 21 Std. später eine Paralyse der Atemmuskulatur auftreten, so daß künstliche Atmung mit dem DRINKERschen Respirator eingeleitet werden mußte. Die K-Untersuchung des Serums ergab sehr tiefe K-Werte (9,8 mg % gegenüber 20 bis 22 mg % in der Norm).

Auf die sofort eingeleitete intravenöse Injektion von 1,5 g KCl in 2% Lösung wurde die Atmung wieder annähernd normal, und weitere 4 g KCl beseitigten die Lebensgefahr völlig. Die Muskellähmungen, die auch in anderen Muskelgruppen sehr hochgradig waren, wurden von HOLLER mit Recht auf den Kaliummangel zurückgeführt.

Wie mein früherer Mitarbeiter A. FLECKENSTEIN (1942) nachwies, ist das Eindringen von K in die Muskelzelle und der Diffusionsaustausch von K- und Na-Ionen die osmotische Energiequelle der Muskelkraft. Bei Absinken der K-Konzentration im Serum leidet dieser Diffusionsvorgang und damit die Muskelkontraktion. Durch diese aufsehenerregende Arbeit, die den amerikanischen Autoren nicht bekannt war, findet die Muskelparese infolge K-Mangel eine befriedigende Erklärung. Dagegen spricht auch nicht, daß keine gesetzmäßigen Beziehungen zwischen Stärke der Muskellähmungen und Serum-K-Werten bestehen (DANOWSKI u. Mitarb.), da die K-Konzentration in der Muskulatur nicht notwendig immer die gleiche wie im Serum ist. Es besteht natürlich auch die Möglichkeit, daß noch andere unbekannte Faktoren mitwirken.

Gesichert ist der maßgebende Einfluß bei den wichtigsten Vitaminen der B-Gruppe. Das *Aneurin (B₁)* soll nach *allerdings nicht bestätigten Untersuchungen* sogar eine Komponente des Insulinmoleküls sein (AWESS).

Jedenfalls ist es für die Zuckeroxydation unentbehrlich, wobei feste Beziehungen zwischen Kohlenhydratzufuhr und Aneurinbedarf bestehen. Fehlt Aneurin, so kann auch das Ferment Carboxylase, die Aneurin-Pyrophosphorsäure, nicht mehr genügend gebildet werden, und der von ihm besorgte Abbau der Brenztraubensäure und anderer Ketosäuren leidet Not. Infolgedessen bleibt der Abbau des Zuckers im Herzen auf der Milchsäurestufe stehen und es kann zum Auftreten von Methylglyoxal in Harn, Blut und Milch kommen. Auch der normale Citronensäurecyclus ist gestört, vielleicht auch die Fettbildung aus Zucker.

WILLIAMS und zahlreiche Mitarbeiter (1943—1949) fanden in zum Teil sehr langen Versuchen bei Aneurinmangel (nur 0,4 mg statt 1,8 mg pro 2000 Cal täglich) beim gesunden Menschen neben anderen Erscheinungen Mattigkeit, Appetitlosigkeit, Verdauungsstörungen und psychische Veränderungen. Der Gehalt des Blutes an Milchsäure und Brenztraubensäure war normal, doch ließen sich bei Belastung mit Glucose und starker Muskelarbeit leichte Störungen im Kh-Stoffwechsel nachweisen. Gewöhnlich treten diese Mangelerscheinungen erst nach mindestens 1—1½ jähriger Aneurinunterernährung auf. Ähnliche Symptome bei Zuckerkranken dürften trotz dieser Versuche wohl nur ganz ausnahmsweise auf Aneurinmangel zurückgeführt werden.

HORN beschrieb eine gesteigerte Insulinwirkung bei intravenöser Darreichung von B_1.

VOHANS, WILLIAMS und WATERMANN behaupten, bei der Hälfte ihrer Diabetiker durch Aneurinzulagen eine Besserung des Allgemeinbefindens und der Stoffwechsellage beobachtet zu haben. Bestätigungen von anderer Seite fehlen. Erwähnt sei, daß von einzelnen Autoren, wie DUNCAN (Z), auch die diabetische Neuritis auf Aneurinmangel zurückgeführt wird. Auch das scheint mir nicht bewiesen, da die Aneurintherapie dieser Komplikation nach meinen Erfahrungen durchaus unsicher ist. Der gleichen Ansicht sind auch JOSLIN u. Mitarb.

Lactoflavin (Vitamin B₂) spielt als Bestandteil der prosthetischen Gruppe des gelben Atemfermentes bei den Oxydationen und Reduktionen ganz allgemein und beim Kh-Stoffwechsel insbesondere eine *wichtige Rolle. Es ist in vielen Fermenten* enthalten, darunter auch in den Diaphorasen. Das gelbe Ferment wirkt offenbar auf alle Zwischenstufen des Zuckerstoffwechsels ein. Sowohl bei normalen Tieren wie bei Diabetikern konnte STEPP mit Lactoflavininjektionen eine Blutzuckersenkung erzielen. Auch MARTIN, ALBRICH, BEIGLBÖCK und GOBELL beschrieben eine Aktivierung der Insulinwirkung und eine Verstärkung der Hypoglykämie und Verlängerung der hypoglykämischen Phase bei Glucosebelastung.

Wir haben uns bei normal ernährten Diabetikern weder von dem Einen noch von dem Andern überzeugen können. Die genannten Effekte treten wahrscheinlich nur bei einer Mangeldiät an Lactoflavin ein.

Wichtig sind die Untersuchungen von ELSOM, LUKENS u. Mitarb. über den Einfluß von Aneurinmangel beim gesunden Menschen. Der Brenztraubensäuregehalt des Blutes war nicht verändert, wohl aber waren es die Glucosebelastungskurven, *die einen verzögerten Abfall der Hyperglykämie zum Nüchternwert aufwies*, ein Verhalten, das für einen latenten Diabetes verwandt werden konnte.

Auch die *Nicotinsäure* und ihre Derivate, vor allem die beiden Co-Dehydrasen, die Di- bzw. *Triphospho-Pyridin-Nucleotide*, sind greifen wahrscheinlich in den Kh-Stoffwechsel ein, und zwar wird angenommen, daß die Co-Dehydrase I zusammen mit Lactoflavin die Substrate des anoxybiotischen Zuckerstoffwechsels bei der Gährung und Glykolyse dehydriert, während die Co-Dehydrase II das Coferment

FANCONI A Internation Electrolytsymposion Zurich Okt 1954 Basel Schwabe (1955) — FLECKENSTEIN A Beitrag zum Mechanismus der Muskelkontraktion und zur Entstehung der Aktionsstrome Pflugers Arch 246 411 (1942) — Über den primaren Energiespeicher der Muscelkontraktion Pflugers Arch 250 643 (1948) — FLECKENSTEIN A u H HERTEL Über die Zustandsanderungen des contractilen Systems in Abhangigkeit vom extracellularen Kalium und Natrium Pflugers Arch 250 5 7 (1950) — FRANKS M R F BERPIS and N O KAPLAN Phosphorus metabolism in diabetic coma J Clin Invest 25 923 (1946) — FRANKS M G B MYERS u a Metabolic studies in diabetes acidosis Arch Int Med 81 42 (1948)

GUEST G M Amer J Dis Childr 64 401 (1942) — GUEST G M and S RAPOPORT Electrolytes of blood plasma and cells in diab acid and during recovery Proc Amer Diab Assoc 7 97 (1947)

HARROP G A and G M BENEDICT The participation of inorganic substances in carbohydrate metabolism J of Biol Chem 59 683 (1924) — HOLLER J W Potassium deficiency occurring the treatment of diab acidosis J Amer Med A oc 131 1186 (1946) — HOUSSAY B Action of sulphur compounds on carbohydrate metabolism Amer J Med Sci 219 353 (1950)

MACLEAN zit bei WILDER Arch Int Med 57 422 (1936) — MAGNUS LEVY A Die B Oxybutter aure Leipzig Vogel 1899 — MCQUARRIE u Mitarb J Nutrit 11 77 (1936) — MEYER BISCH R Mineral und Wasserstoffwechsel bei Diabetes mellitus Erg inn Med 5? 267 (1927)

NICOLSON W M and W S BRANNING Potassium deficiency in diabetic acidosis J Amer Med Assoc 134 1292 (1947)

WILDER P M Arch Int Med 57 422 (1936)

Vgl weiter die Literatur Wasserhaushalt S 629

9) Die Rolle der Vitamine

Schon seit langer Zeit spielen Obst und Gemuse eine große Rolle auf dem Speisezettel der Diabetiker Hauptsachlich war dies durch ihre Armut an glykosurisch wirkenden Kohlenhydraten bedingt daneben aber bestand der unbestimmte instinktiv richtige Eindruck daß diese beiden Stoffgruppen daneben noch eine besondere Bedeutung haben aber erst die moderne Vitaminforschung konnte dafur die Grundlagen liefern und die Bedeutung der Vitamine fur den Kh Stoffwechsel aufdecken Wenn auch noch manches auf diesem neuen Gebiete luckenhaft und umstritten ist so sind doch die wichtigsten Faktoren schon bekannt Offen ist allerdings noch vor allem die Frage einer Erhohung des Bedarfs bestimmter Vitamine fur den Zuckerkranken Sie ist schwer exakt zu entscheiden aber vorlaufig spricht nichts dafur (vgl aus neuerer Zeit SEVERINGHAUS) daß der Bedarf beim unkomplizierten Zuckerkranken erhoht ist Anders liegen die Dinge naturlich wenn Infektionen Leberschadigungen chirurgische Erkrankungen usw dazukommen

Nach Analysen von K VANCE (zit bei JOSLIN u Mitarb S 294) enthalt die gewohnliche Diabetikerkost wie sie im New Deaconess Hospital Boston unter JOSLIN verabreicht wird bei 165 g Kh 82 g Eiweiß und 97 g Fett etwa 9 mg — Carotin (Vitamin A) 1 5 mg Aneurin (B_1) 1 9 mg Lactoflavin (B) und 250 mg Ascorbinsaure (C) Das ist fur Vitamin A das doppelte fur Vitamin C dessen Bedarf neuerdings sehr hoch angesetzt wird das Doppelte bis Dreifache und fur die B Vitamine der Optimalbedarf

Eine Reihe von Vitaminen spielen fur den normalen Ablauf des Kh Stoffwechsels eine maßgebende Rolle [Lit bei STEPP KUHNAU SCHRODER — (neueste Auflage) BICKNELL PRESCOTT sowie H SEBRELL und HARRIS (1954)]

Sehr gering ist wahrscheinlich die Bedeutung von *Vitamin A* doch wird von einzelnen Autoren (Lit in den eben genannten zusammenfassenden Darstellungen) angegeben daß es bei der Methylglyoxalbildung durch Abbau des Zuckers sowie der Fettbildung aus Zucker eine Rolle spielt

Gesichert ist der maßgebende Einfluß bei den wichtigsten Vitaminen der B-Gruppe. Das *Aneurin* (B_1) soll nach allerdings nicht bestätigten Untersuchungen sogar eine Komponente des Insulinmoleküls sein (AWESS).

Jedenfalls ist es für die Zuckeroxydation unentbehrlich, wobei feste Beziehungen zwischen Kohlehydratzufuhr und Aneurinbedarf bestehen. Fehlt Aneurin, so kann auch das Ferment Carboxylase, die Aneurin-Pyrophosphorsäure, nicht mehr genügend gebildet werden und der von ihm besorgte Abbau der Brenztraubensäure und anderer Ketosäuren leidet Not. Infolgedessen bleibt der Abbau des Zuckers im Herzen auf der Milchsäurestufe stehen und es kann zum Auftreten von Methylglyoxal im Harn, Blut und Milch kommen. Auch der normale Citronensäurecyclus ist gestört, vielleicht auch die Fettbildung aus Zucker.

WILLIAMS und zahlreiche Mitarbeiter (1943—1949) fanden in zum Teil sehr langen Versuchen bei Aneurinmangel (nur 0,4 mg statt 1,8 mg pro 2000 Cal täglich) beim gesunden Menschen neben anderen Erscheinungen, Mattigkeit, Appetitlosigkeit, Verdauungsstörungen und psychische Veränderungen. Der Gehalt des Blutes an Milchsäure und Brenztraubensäure war normal, doch ließen sich bei Belastung mit Glucose und starker Muskelarbeit leichte Störungen im Kh-Stoffwechsel nachweisen. Gewöhnlich treten diese Mangelerscheinungen erst nach mindestens 1—1½ jähriger Aneurinunterernährung auf. Ähnliche Symptome bei Zuckerkranken dürften trotz dieser Versuche wohl nur ganz ausnahmsweise auf Aneurinmangel zurückgeführt werden.

HORN beschrieb eine gesteigerte Insulinwirkung bei intravenöser Darreichung von B_1.

VORHAUS, WILLIAMS und WATERMANN behaupten bei der Hälfte ihrer Diabetiker durch Aneurinzulagen eine Besserung des Allgemeinbefindens und der Stoffwechsellage beobachtet zu haben. Bestätigungen von anderer Seite fehlen. Erwähnt sei, daß von einzelnen Autoren, wie DUNCAN (Z), auch die diabetische Neuritis auf Aneurinmangel zurückgeführt wird. Auch das scheint mir nicht bewiesen, da die Aneurintherapie dieser Komplikation nach meinen Erfahrungen durchaus unsicher ist. Der gleichen Ansicht sind auch JOSLIN u. Mitarb.

Lactoflavin (Vitamin B₂) spielt als Bestandteil der prosthetischen Gruppe des gelben Atemfermentes bei den Oxydationen und Reduktionen ganz allgemein und beim Kh-Stoffwechsel insbesondere eine wichtige Rolle. Es ist in vielen Fermenten enthalten, darunter auch in den Diaphorasen. Das gelbe Ferment wirkt offenbar auf alle Zwischenstufen des Zuckerstoffwechsels ein. Sowohl bei normalen Tieren wie bei Diabetikern konnte STEPP mit Lactoflavininjektionen eine Blutzuckersenkung erzielen. Auch MARTIN, ALBRICH, BEIGLBÖCK und GÖBELL beschrieben eine Aktivierung der Insulinwirkung und eine Verstärkung der Hypoglykämie und Verlängerung der hypoglykämischen Phase bei Glucosebelastung.

Wir haben uns bei normal ernährten Diabetikern weder von dem Einen noch von dem Andern überzeugen können. Die genannten Effekte treten wahrscheinlich nur bei einer Mangeldiät an Lactoflavin ein.

Wichtig sind die Untersuchungen von ELSOM, LUKENS u. Mitarb. über den Einfluß von Aneurinmangel beim gesunden Menschen. Der Brenztraubensäuregehalt des Blutes war nicht verändert, wohl aber waren es die Glucosebelastungskurven, die einen verzögerten Abfall der Hyperglykämie zum Nüchternwert aufwies, ein Verhalten, das für einen latenten Diabetes verwandt werden konnte.

Auch die *Nicotinsäure* und ihre Derivate, vor allem die beiden Co-Dehydrasen, die Di- bzw. Triphosphopyridin-Nucleotide sind, greifen wahrscheinlich in den Kh-Stoffwechsel ein, und zwar wird angenommen, daß die Co-Dehydrase I zusammen mit Lactoflavin die Substrate des anoxybiotischen Zuckerstoffwechsels bei der Gärung und Glykolyse dehydriert, während die Co-Dehydrase II das Coferment

der Atmung die Zuckerphosphorsaureester durch Umwandlung in Phosphoh xon und Phosphoketohexonsaure oxydiert

Von Euler u a nehmen an daß sie auch bei der Umwandlung von Kohlen hydraten in Eiweiß eine Rolle spielen Storungen des Kh Stoffwechsels bei Pellagra und ahnlichen Mangelkrankheiten sind meines Wissens bisher nicht nachgewiesen

Sicher scheint zu sein daß Insulin durch vermehrten Verbrauch von Co Dehy dra en bei der Zuckeroxydation den Nicotinsaurebedarf steigert Dafur sprechen auch die merkwurdigen Beobachtungen von Spies u Mitarb sowie Sydenstricker die durch Kh und Insulinzulagen bei Diabetikern in einzelnen Fallen pellagraartige Symptome hervorrufen konnten Joslin sind solche Falle ebenso wenig wie mir begegnet Auch eine Herab etzung des Insulinsbedarfs durch die B Gruppe (Wade) habe ich nie feststellen konnen

Ob und gegebenenfalls welche Rolle das Vitamin C (*Ascorbinsaure*) im normalen und diabetischen Kh Stoffwechsel spielt ist noch ganz ungewiß Bedeutungsvoll ist sie wohl kaum Dehydrascorbinsaure ist zwar ein reversibles Redoxsystem aber es ist sehr fraglich ob eine enzymatische Hydrierung der Dehydraseascorbin saure im tierischen Organismus statthat (Lang und Ranke)

Gegen eine maßgebende Rolle der Ascorbinsaure als Wasserstoffubertrager spricht die Tatsache daß die Gewebeatmung von skorbutischen Tieren nicht herab gesetzt ist und durch Zusatz von Ascorbin aure nicht gesteigert werden kann

Bannerjee fand allerdings bei skorbutischen Tieren eine Glucosurie und Ab nahme von Leberglykogen und Pankreasin ulin doch fehlt bisher eine Be tatigung dieses auffallenden Befundes

Nach Stepp Schroder und Altenburger sinkt nach intravenoser Injektion von 300 mg Vitamin C der Blutzucker um 20—50 mg wahrend Pfleger und Scholl sowie Hamne keinen Einfluß auf Hyperglykamie und Glucoseausscheidung wohl aber einen gunstigen auf die Ketose feststellten Beim mit C voll abgesattigten diabetischen Organismus soll eine Insulinersparnis eintreten Ahnliches beschrie ben Bartelheimer und Sebesta und Mitarb wahrend Owens u Mitarb keinen Einfluß auf die Schwere der Erkrankung sahen

So ist auf diesem Gebiete fast alles vorlaufig noch umstritten und unklar aber nichts spricht dafur daß beim unkomplizierten Zuckerkranken ein erhohter C Bedarf vorliegt

Alle nicht genannten Vitamine mit Ausnahme vielleicht der Panthotensaure sind anscheinend fur den normalen und diabetischen Kh Stoffwechsel ganz oder weitgehend bedeutungslos

Literatur

Albrich Beiglbock Wien Arch inn Med 34 135 (1940) — Awes W Z exper Med 104 495 (1938)

Bannerjee S Vitamin C and carbohydrate metabolism Nature (Lond) 1 2 379 (1943) — Bartelheimer H C Vitamin und Diabetes Dtsch Arch klin Med 1 546 (1938) — Bicknell F and J Prescott The vitamins in medicine 2 Aufl London W Heinemann 194

Elsom Lukens Montgomery and Jonas J Clin Invest 19 153 (1940) — Euler H v u G Hasselquist Z physiol Chem 4 (1951)

Gobell Z exper Med 109 96 (1941)

Hamne B Studien uber die Biologie des C Vitamins mit besonderer Berucksichtigung des Kohlenhydratstoffwechsels Acta paediatr (Stockh) 28 259 (1941) — Horn Z Die Wirkung des Vitamins B auf den Kohlenhydratstoffwechsel Z exper Med 108 411 (1940)

Lang K u O Ranke Stoffwechsel und Ernahrung Berlin Gottingen Heidelberg Springer 1950

Martin K W Vitaminfreie Ernahrung und Insulinwirksamkeit Z physiol Chem 24 242 (1937)

Owens L B J Wright and E Brown Vitamin C survey in diabetes New England Med J 224 319 (1941)

Pfleger K u F Scholl Diabetes und Vitamin C Wi n Arch inn Med 31 169 (1937)
Sebesta V P M Smith P F Fernald and A Marble Vitamin C Status of diabetic patients New Engl and Med J . 0 56 (1939) — Sebrell W H and P S Harris The Vitamins Chemi try Physiology Path logy Vol I—III New York Academ Press 19 4 — Severinghaus F L The role of vitam n in tl erapy in the management of diab tes mell Am r J Di t Dens 14 193 (1947) — Spies W The Vitamin B and its use in medicine New York Macmillan & Co 1938 — Stepp F J Kuhnau H Schroder Die Vitamine und il re klinisch Anwendun 6 Aufl Stuttgart Ferd n nd Enke 1944 7 Aufl Band B 1 1952 Bd 2 1951 — Stepp W H Schroder u E Altenburger Vitamin C und Blutzucker Klin Wschr 1J3 933 — Sydenstricker P E Cressin and J W Weaver Avitaminos s n diabetic patients nder insulin therapie J Amer Med Assoc 113 637 (1909)
Vohans Williams and Waterman Studi s on cristaline vitamin B J Amer M d Assoc 10 1580 (1935)
Wade H J Nicotinamide and diabetes mellitus Brit Med J 1944 414 — Williams Mason Wilder u a Arch Int Med 69 7.1 (1942) 71 38 (1943)

d) Die pathologische Anatomie

Von 11000 Sektionen entfallen nach Tobler 2 7% auf D m (1954)

In Analogie zum experimentellen Pankreasdiabetes mußte man auch beim genuinen menschlichen Diabetes schwere Veranderungen an der Bauchspeicheldruse erwarten Tatsachlich sind sie aber im ganzen so gering daß es sehr lange dauerte bis man den Sitz der Erkrankung hier annehmen und nachweisen konnte Cawley (1788) scheint der erste gewesen zu sein der Beziehungen zwischen D m und schweren Pankreasaffektionen vermutete und entsprechende Befunde vorlegte

Festen Boden erhielt die Theorie der pankreatogenen Natur des menschlichen D m aber erst durch die beruhmten Exstirpationsversuche von J v Mering und O Minkowski und seitdem konzentriert sich das Interesse der pathologi chen Anatomen auf dies Organ Opie (1901) war es dann der anscheinend zuerst die von Langerhans (1869) zuerst beschriebenen und nach ihm benannten Inseln als den Sitz der Erkrankung ansprach und damit das Schwergewicht der Untersuchungen auf das mikro kopische Gebiet verlegte

Makroskopisch findet man in den meisten Fallen lediglich eine gewisse Atrophie der Bauchspeicheldruse manchmal in Verbindung mit chronischen Entzundungsherden (Granularatrophie von v Hansemann) Diese Verkleinerungen mussen naturlich im Gewicht zum Au druck kommen aber gerade hier ist die Beurteilung oft sehr schwierig (Heiberg) weil schon beim normalen Menschen die Gewichte des Pankreas gewaltig schwanken am starksten zeigt sich dies bei den Philippino bei denen Clark Werte zwischen 46 und 103 g fand Aber selbst wenn man von so großen Differenzen absieht mussen beim Kranken Abweichungen durch Unterernahrung und Austrocknung die so oft beim Diabetiker zusammentreffen die Brauchbarkeit der Organwagungen problematisch machen

So kommt die Hauptbedeutung den mikroskopischen Veranderungen zu Die e sind zwar keineswegs ausnahmslos vorhanden aber immerhin so haufig daß die besten Kenner der Histologie der Krankheit wie v Hansemann Weichselbaum Herxheimer Opie Heiberg Marchand u a ubereinstimmend der Ansicht sind daß wenn uberhaupt beim Diabetes pathologische Veranderungen zu finden sind diese das Pankreas betreffen Allerdings weichen die Angaben uber den Prozentsatz solcher positiver Befunde sehr erheblich voneinander ab Wahrend Weichselbaum Cecil und Allen sie in 100% fanden gaben andere vielleicht skeptischere Beobachter viel niedrigere Zahlen an wie Warren (1935) der nur in 63% Veranderungen fand [weitere Angaben bei Root (Z) (1946)] Die Differenzen sind zum Teil wohl darauf zuruckzufuhren daß die Veranderungen vielfach so geringfugig sind daß dem subjektiven Faktor des Beurteilers ein weiter Spielraum eingeraumt ist Dazu kommt daß die Sektionen oft nicht unmittelbar nach

dem Tode vorgenommen werden so daß das Vorhandensein oder die Moglichkeit postmortaler Schadigungen erst recht die Beurteilung komplizieren

Die Veranderungen betreffen die LANGERHANSschen Inseln Diese stammen vom Epithel der Drusengange ab von dem sie sich abschnuren so daß sie dann in Gruppen verstreut im exkretorischen Drusengewebe mit dem sie wahrscheinlich funktionell gar nichts zu tun haben eingebettet liegen Quantitativ kommen diese Gebilde gegenuber der ubrigen Druse kaum in Betracht, ihr Gewicht betragt schatzungsweise nur 1—3 % des Gesamtgewichtes des Pankreas Das Gesamtgewicht des Inselsystems wird von OGILVIE beim *Erwachsenen auf 1 07 g geschatzt* Nach CLARK schwankt die Zahl der Inseln im normalen Pankreas des Menschen in den weiten Grenzen von 200000—1 75 Millionen nach GOMORI (1945) kann sie sogar bis 2½ Millionen betragen Als Mittelwert wird 500000 angegeben Die hochsten Werte finden sich im jugendlichen Pankreas und hier im Schwanzteil was die Beurteilung pathologischer Verhaltnisse naturlich sehr erschwert wenn nicht unmoglich macht Daher ist auch die Angabe von HEIBERG einem der besten Kenner der Mikroskopie des Pankreas daß die Schwere des Diabetes geradezu *umgekehrt proportional der Anzahl der intakten* LANGERHANSschen *Inseln* ist mit einer gewissen Vorsicht aufzunehmen CONROY fand bei seinen vergleichenden Serienschnittuntersuchungen an je zwolf normalen und diabetischen Bauchspeicheldrusen pro Schnittflache beim Diabetes 74 Inseln gegenuber 184 in der Norm

Wenn somit den quantitativen Verhaltnissen auch zweifellos eine gewisse Bedeutung zukommt so liegen doch die Hauptanomalien auf qualitativem Gebiete d h in dem Veranderungen der Inseln selbst Hier gibt es 3 Arten die acidophilen α Zellen wahrscheinlich die Produzenten des Glucagons die β Zellen welche das Insulin liefern und die noch umstrittenen d Zellen von BLOOM und THOMAS Geschadigt sind beim D m die sogenannten β Zellen Es handelt sich dabei neben sklerosierenden Prozessen vor allem Dingen um mehr oder weniger starke Degenerationen Am charakteristischsten ist die zuerst von WEICHSELBAUM u Mitarb beschriebene hyaline Entartung die manchmal Amyloidreaktion gibt Dazu kommen Vacuolenbildungen und kornige Degenerationen sowie die bei klarer Auspragung sehr charakteristischen hydropischen Schwellungen die ALLEN bei seinen Hunden mit partiell exstirpierten Bauchspeicheldrusen durch Überernahrung mit Kohlenhydraten auch experimentell erzeugen konnte Hier konnte ebenso wie neuerdings beim Alloxandiabetes auch das schrittweise Eintreten der Schadigungen sehr gut verfolgt werden Zuerst kommt es zur Verkleinerung der Granula mit anschließender Schwellung der β Zellen daran schließt sich mit dem Verschwinden der Granula eine Vacuolenbildung an dann beginnt auch der Kern zu zerfallen der Zelleib bricht vollends zusammen so daß schließlich uberhaupt nur noch Schollen ubrig bleiben In den ersten Stadien sind die Schadigungen noch reversibel in den spateren nicht mehr WARREN (1938) sah bei 484 von ihm untersuchten diabetischen Bauchspeicheldrusen in 27% normale Inseln in 40% eine *Hyalinisierung* in *25% eine Fibrose* in *5% eine hydropische Degeneration* Daneben finden sich wie schon ALLEN zeigte Mitosen und Zellneubildungen als Regenerationserscheinungen Wichtig sind die allerdings sparlichen Befunde in denen trotz Entwicklung eines typischen Pankreasdiabetes im Anschluß an die Pankreasverkleinerung die LANGERHANSschen Inseln sich mikroskopisch als intakt erwiesen denn sie beweisen daß es entweder anatomische Schadigungen gibt die wir mit unseren gegenwartigen Methoden noch nicht fassen konnen oder daß funktionelle Veranderungen der Druse allein schon genugen konnen schwere Storungen im Kohlenhydratstoffwechsel auszulosen

Einen wesentlichen Fortschritt in der Kenntnis der histologischen Veranderungen des Inselapparates bei D m brachten die neueren Untersuchungen von

FERNER TERBRUGGEN und HESS (1938—1948) Sie zeigten daß es nicht genugt die LANGERHANSschen Inseln als Ganzes zu betrachten sondern es muß Zahl und Schicksal der beiden Hauptzellenarten α und β Zellen getrennt untersucht und in Beziehung zueinander gebracht werden

Durch Silberimpragnationsmethoden lassen sich beide Arten voneinander farberisch unterscheiden Normalerweise kommen auf 80—100 β Zellen 20 α Zellen Dieser Quotient von 4—5 1 liegt bei jeder Art von D m sowohl dem experimentellen wie dem genuinen menschlichen tiefer bei 3 1 bis 1 1 letzteres besonders beim jugendlichen D m Die Ursache fur das Absinken des normalen Quotienten ist die elektive Schadigung der β Zellen beim D m wahrend die α Zellen intakt bleiben und ihre Zahl nicht andern Diese wichtigen Ergebnisse die noch auf eine breitere Basis gestellt werden mussen sind in Zukunft bei allen histologischen Inselzellenuntersuchungen zu berucksichtigen und man darf erst dann von einem normalen Befund reden wenn das geschilderte Verhaltnis von der Norm nicht abweicht

Kritisch ist dazu zu bemerken daß die Prozentzahlen fur die Norm bei den einzelnen Autoren fur das Verhaltnis β α Zellen doch erheblich schwanken Nach FERNER sind es 5 1 nach HESS 9 1 nach GOMORI (Lit bei WARREN) zwischen 3 2 bis 9 1 Auch die neueste Arbeit von CREUTZFELD (unter BUCHNER 1953) sowie CREUTZFELD u TECKLENBORG (1955) und THEODOSSIOU (1956) fanden eine sehr starke Streuung der Zahlen bei Diabetikern und lehnen FERNERS Theorie des D m als einer α Zellenhyperplasie bei gleichzeitigem Mangel an β Zellen ab Es scheint daß die Beurteilung der Silberzellenbilder außerordentlich schwierig ist und daß darauf die großen Differenzen in den Angaben der verschiedenen Autoren beruhen Diese große Streuungsbreite beeintrachtigt naturlich sehr die diagnostische Bedeutung dieser histologischen Befunde und laßt die Frage noch offen ob in jedem Falle von D m histologisch nachweisbare Inselveranderungen vorliegen was SOBOLEW in leicht beginnenden Fallen mit starker kontrainsularer Einwirkung fur moglich halt

Erwahnt sei schließlich daß nach GOLDNER u Mitarb die α Zellen durch intravenose Injektionen von Kobalt sich elektiv fur 6—10 Tage schadigen lassen wobei es anfangs zu einer fluchtigen Hyperglykamie ohne anschließende Hypoglykamie kommt Wie rasch der Granulaverlust der β Zellen eintritt konnten PETERSON nach intracardialen BARON und STATE nach intravenosen Glucoseinjektionen bestimmen Er tritt bereits nach etwa 15 min gleichzeitig mit Hyperglykamie und Glucosurie ein Dieser Kornchenverlust ist nach HAM und HEIST der Ausdruck einer funktionellen Aktivierung der β Zellen und verschwindet nach etwa 48 Std

Eine Umwandlung von α in β Zellen oder umgekehrt gibt es anscheinend nicht (BARGMANN und CREUTZFELD) auch keine Sprossung aus exocrinem Gewebe (FEYRTER)

Wenn heutzutage auch ganz vorwiegend die LANGERHANSschen Inseln als die Produzenten des Insulins angesehen werden so herrscht noch keine Einigkeit daruber ob und wie weit auch das ubrige Drusengewebe des Pankreas fur den Kohlenhydratstoffwechsel von Bedeutung ist Daß ganz vereinzelt sogar den LANGERHANSschen Inseln noch die fuhrende Rolle abgestritten wird ist nach dem Gesagten so absurd daß es nicht notig ist auf solche Vorstellungen hier naher einzugehen Histologisch und entwicklungsgeschichtlich lassen sich Beziehungen zwischen Drusenacini und Inseln nicht leugnen Wenigstens gilt das fur die hoheren Wirbeltiere wahrend bei einigen niedrigeren Spezies z B den Selachiern beide Gewebsarten ganz getrennt angelegt sind Sichere Ubergange der einen Zellart in die andere sind im postembryonalen Leben noch nicht beschrieben Eine embryonale genetische Verwandtschaft schließt einen spateren vollstandigen Funktionswandel naturlich nicht aus aber endgultig entschieden ist diese Frage noch nicht

Weniger fur die Genese als fur die Diagnose bedeutungsvoll ist das anatomische Verhalten der *Nieren* bei Zuckerkranken makroskopisch die Gelbfärbung der meist etwas vergroßerten Nieren mikroskopisch die starke Glykogenspeicherung besonders in den Epithelien der Übergangsstucke der Tubuli

Schließlich seien noch die Befunde einer auch klinisch meist gut charakterisierten Sonderform des D m des sogenannten *Bronzediabetes erwahnt Hier* stehen makroskopisch eine ausgesprochene Pigmentierung (Hamochromatose) mit Eisenablagerungen der Abdominalorgane meist auch der Haut und eine Splenomegalie im Vordergrunde Mikroskopisch beherrschen cirrhotische Prozesse so *wohl in der Leber als im Pankreas das Bild*

Es wird von diesen und anderen pathologischen Befunden einzelner Organe spater noch bei den entsprechenden Komplikationen die Rede sein

Literatur

I Neuere zusammenfassende Darstellungen

Root H F Pathology in Joslins treatment of diabetes (Z) 8 Aufl S 193 1946

Warren Sh The pathology of diabetes mellitus 2 Aufl Philadelphia Lea a Febiger 1938 3 Aufl gemeinsam mit Le Compte 1952 — Weichselbaum A u E J Kraus Der Diabetes mellitus In Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie von Henke Lubarsch Bd V/2 S ? 1929

II Einzelarbeiten

Allen F M J Metabol Res 1 1 (1922) — J Amer Med Assoc 89 661 (1927)

Bargmann W u W Creuzfeldt Zur Morphologie des Alloxandiabetes Klin Wschr 1949 268 — Baron S S Significance of the beta granules in the islands of Langerhans of the pancreas Arch of Path 46 159 (1948) — Baron S S and D Statz Effect of prolonged intravenous administration of dextrose on B cells of islets of Langerhans Arch of Pathol 48 297 (1949) — Bell E T The incidence and significance of degranulation of the betacells in the islets of Langerhans in diabetes mellitus Diabetes J Amer Diat Assoc 2 125 (1953) — Bloom W Anat Rev 49 363 (1931) — Burger M Das Glucagon Fortschr Diagn u Ther 1 J 7 (1950)

Cawley T Lond Med J 9 286 (1788) — Cecil R L Amer J Med Sci 147 7 6 (1914) — Clark Anat Anz 43 81 (1913) — Creutzfeld W Beitr path Anat 113 133 (1953) — Creutzfeld W u E Tecklenborg Arch exper Path u Pharmakol ??? 23 (1955) — Conroy J Metabol Res 2 367 (1922)

Ferner H Studien uber die Histophysiologie des Inselsystems der Bauchspeicheldruse und den Diabetes mellitus Virchows Arch 309 87 (1942) 319 390 (1950) — Das gemeinsame Substrat am Inselapparat und Gangbaum der Bauchspeicheldruse bei den experimentellen Diabetesformen und beim Pankreasdiabetes Klin Wschr 1948 481 — Über die zweifache inkretorische Leistung des Inselsystems bei normalen und pathologischen Zustanden des *Kohlenhydratstoffwechsels Klin Wschr 1951 397 Das Inselsystem des* Pankreas Stuttgart Georg Thieme 1952 — Feyrter F Über diffuse endocrine epitheliale Organe Leipzig 1938 — Erg Path 86 3 (1943)

Gomori Bull New York Acad Med 21 99 (1945) — Godner M G and others Metabolism 1 544 (1952)

Ham A W and R E Haist *Amer J Path 17 (1941)* — *Hansemann D v Z klin* Med 6 191 (1894) — Heiberg K A Die Krankheiten des Pankreas Wiesbaden 1914 Herxheimer G Verh dtsch path Ges 9 263 (1905) — Verh Ges Verdg krkh 11 11 (1939) — Hess W Inaug Diss Zurich 1945

Mering J v u O Minkowski Arch exper Path u Pharmakol 26 371 (1889/90)

Ogilvie R F Quart J Med 6 287 (1937) — Opie E L Bull Hopkins Hosp 1 263 (1901) — J of Exper Med 5 397 (1901) — Otani Amer J Path 3 1 (1927)

Peterson C A Degranulation of beta cells of rats pancreas by glucose corrolated with alterations in glucose tolerance Proc Soc Exper Biol a Med 70 352 (1949)

Sobolew L W Virchows Arch 168 91 (1902)

Terbruggen A Die Bedeutung der Zelltypen im menschlichen Inselapparat Klin Wschr 194 Nr 24/25 u 27/28 — Thomas T B Amer J Anat 62 31 (1937) — Theodossiou A Klin Wschr 1956 1161 — Tobler P Schweiz med Wschr 1954 1213

Weichselbaum A Die Veranderungen beim Pankreas beim Diabetes mellitus Wien *Alfred Holder* 1910 — Weichselbaum A u A E Kraus Der Diabetes mellitus In Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie Bd 5/2 1929

e) Die Diagnose der Zuckerkrankheit und die renale Glykosurie (Diabetes renalis)

Kaum eine Krankheit ist so leicht zu erkennen wie der vollentwickelte Diabetes, sofern der Arzt es sich, wie es sein soll, zur Pflicht macht, bei jedem Kranken, der in seine Behandlung tritt, den Urin neben Eiweiß auch auf Zucker zu untersuchen. Anamnestisch sind abnormer Durst, Mattigkeit, Gewichtsabnahme trotz normaler, oft sogar gesteigerter Nahrungsaufnahme, Neigung zu Dermatosen und Rheumatismen bzw. Neuralgien die führenden Beschwerden. Sie sind so charakteristisch, daß differentialdiagnostisch dann fast nur M. Basedowi oder eine chronische Infektion in Betracht kommt. Die Entscheidung bringt die Urinuntersuchung. Eine positive Zuckerprobe bedeutet aber nicht in jedem Falle einen Diabetes, eine negative schließt ihn nicht in jedem Falle aus. So können hin und wieder doch differentialdiagnostische Schwierigkeiten vorkommen; sie gelten aber nur für einen minimalen Bruchteil der untersuchten Kranken.

Es ist eine nicht so seltene Erscheinung, daß bei der ersten Prüfung eines Urins kleine Zuckermengen festgestellt werden. MALMROS, ein Schüler von PETRÉN, hat dieser Frage eine größere monographische Studie gewidmet, die zeigt, wie kompliziert die Dinge manchmal liegen können. Solche harmlose Glykosurien finden sich besonders in den Nachmittagsurinen. Der Prozentgehalt an Zucker bleibt dabei fast stets unter 1,0% und Erkundigungen ergeben gewöhnlich, daß eine kohlenhydrat-, insbesondere zuckerreiche Mahlzeit vorausgegangen war. In solchen Fällen wäre es ebenso falsch, sich mit dieser Angabe zu beruhigen, wie einen leichten Diabetes anzunehmen, sondern es sind weitere Kontrollen nötig. Vergärt der Harn nicht, so handelt es sich überhaupt nicht um Glykose. Andere Zuckerarten wie Fructose oder Pentose lassen sich leicht durch typische Reaktionen identifizieren. Bei ganz kleinen Mengen liegt gewöhnlich die ebenfalls reduzierende Glykuronsäure vor oder in ganz seltenen Fällen Homogentisinsäure (vgl. darüber das Kapitel Alkaptonurie). Es ist für diese harmlosen alimentären Glykosurien charakteristisch, daß sie in ihrem Auftreten sehr launig sind, d. h. an den folgenden Tagen unter fast den gleichen Bedingungen fehlen. Sollte das der Fall sein, so ist ein Diabetes äußerst unwahrscheinlich. Will man völlige Sicherheit haben, so wären die später noch zu besprechenden Prüfungen anzustellen. — Läßt sich aber das Ergebnis der Untersuchung beliebig immer wieder reproduzieren, ist sogar nüchtern etwas Zucker in dem Harn, so steht auch dann noch die diabetische Natur nicht immer fest, sondern es ist zunächst, sofern es sich um kleine Mengen handelt (unter 1,0%), zu erwägen, ob nicht eine nichtdiabetische Glykosurie vorliegt. Das Auftreten größerer Zuckermengen und ein erhöhter Blutzucker erheben allerdings die Vermutung einer Zuckerkrankheit so gut wie immer zur Gewißheit. Die große Zahl nicht diabetischer Glykosurien wurde früher schon (S. 580) aufgezählt und besprochen. Praktisch kommen vor allem in Betracht fieberhafte Infekte, BASEDOWsche Krankheit, Leberleiden, Schwangerschaft, Stillgeschäft, Schädeltraumen und schwere seelische Traumen, eventuell Psychosen. Ob einer dieser Zustände vorliegt, läßt sich fast stets durch Anamnese und gewöhnliche Untersuchung, für manche Gruppen insbesondere durch Urinuntersuchungen auf Gallenfarbstoffe und Milchzucker unschwer unterscheiden. Differentialdiagnostische Schwierigkeiten macht gewöhnlich nur zunächst der nachher noch zu besprechende Diabetes innocens oder renalis, aber er zeigt bei näherer Prüfung so charakteristische Züge, vor allem hinsichtlich des Blutzuckers im nüchternen Zustande und nach Belastung, ferner betreffs Art und Größe der Zuckerausfuhr, Ketonurie und Insulinwirkung, daß durch entsprechende Untersuchungen bald Klarheit geschaffen ist. Es gibt immerhin sehr seltene Fälle, in denen die Reaktionen verschieden ausfallen, d. h. teils für eine renale Form, teils für einen echten Diabetes sprechen.

In diesen zweifelhaften Fallen empfiehlt es sich stets einen echten Diabetes anzunehmen und dementsprechend therapeutisch zu verfahren Wenn auch der Diabetes renalis im E als eine Sonderform ganz anderer Genese und Bedeutung anerkannt werden muß so sind doch vereinzelt Übergange beschrieben worden (BERTRAM u a) JOSLIN hat allerdings in seinem enormen Material sie nie gesehen Erbliche Beziehungen gehen aus den wichtigen und muhevollen Untersuchungen von N HJARNE hervor der 199 Angehorige einer diabetischen Familie z T sieben Generationen hindurch verfolgte und dabei 46mal Storungen des Kohlenhydratstoffwechsels feststellte davon 18mal einen Diabetes innocens 6mal eine abnorm stark e alimentare Glykosurie 7mal einen echten Diabetes 1mal ein pradiabetisches Stadium 13mal nicht diabetische nicht renale Glykosurien und 1mal eine uncharakteristische schwer sonst einzureihende Glykosurie

Auf Grund einer einmaligen negativen Zuckerprobe im Urin laßt sich niemals ein Diabetes ablehnen es sind schon viele verhangnisvolle Irrtumer dadurch entstanden Ohne besondere Verdachtsmomente wird man in praxi sich allerdings mit einer einmaligen Untersuchung begnugen und bei negativem Ausfall beruhigen wenn auch der Nuchternblutzucker normal ist Bei stationarer Behandlung ist sie in gewissen Abstanden aber zu wiederholen und mancher nicht vermutete Diabetes wird dann noch erkannt Selbstverstandlich handelt es sich dann immer um leichte bzw beginnende Falle

Irrtumer sind vor allem dann leicht moglich wenn die Kranken in den Spatvormittagsstunden Harn lassen oder Nachturin zur Untersuchung mitbringen In beiden Fallen kann die durch die voraufgehende Nahrung bedingte Glykosurie nicht mehr faßbar sein Tauschungen kommen naturlich besonders leicht bei erfolgreich behandelten Diabetikern vor aber die Anamnese bringt hier gewohnlich Aufklarung es sei denn daß der Kranke z B bei einer Untersuchung behufs Aufnahme in eine Lebensversicherung oder dgl den Arzt durch falsche Angaben mit Erfolg tauscht Die diagnostische Bedeutung einer negativen Zuckerprobe ist dann am großten wenn vorher weder Insulin noch ein Ersatzpraparat wie z B Synthalin oder ein Sulfonamid gegeben waren keinerlei Anderungen in Menge oder Zusammensetzung der Diat der Vortage gegenuber der gewohnlichen Kost eingetreten waren und der untersuchte Urin 2—3 Std nach einer kohlenhydratreichen Mahlzeit entleert wurde

Diese Bedingungen mussen in jedem irgendwie zweifelhaften Falle vorhanden sein oder fur eine erneute Untersuchung geschaffen werden Bleibt der negative Ausfall bestehen so ist mit einer Wahrscheinlichkeit von mindestens 95% das Vorliegen selbst eines leichten Diabetes ausgeschlossen

Bleiben Zweifel bestehen oder sind wie z B bei belasteten Menschen besondere Sicherheiten erwunscht so muß die Untersuchung auf den Blutzucker ausgedehnt werden was am besten in jedem Falle geschieht Leicht erhohte Nuchternwerte verstarken den Verdacht Werte uber 0 12% sind meist beweisend doch gibt es auch hier Ausnahmen Bei chronischen Nephropathien und Hypertonien auch ohne sichere Nierenbeteiligung (essentielle Hypertension) kommen aus bisher ganz undurchsichtigen Grunden zumal bei alteren Leuten wie schon erwahnt ausgesprochene Hyperglykamien ohne Glykosurie vor die nicht ohne weiteres als solche diabetischer Natur angesprochen werden konnen

Eine Entscheidung kann hier wenn uberhaupt nur durch eine alimentare Belastung herbeigefuhrt werden d h den Verfolg der Blutzuckerkurven im Abstande von ½ 1 2 3 evtl auch 4 Std nach Aufnahme von 20—50 g Glykose Durch abnorme hohe Steigerungen gibt sich hierbei in der Regel auch der leichteste echte Diabetes zu erkennen Durch Doppelbelastungsproben mit Glykose laßt sich die diagnostische Feinheit noch weiter erhohen Das

Fehlen eines Neuanstieges der Kurve, d. h. der Nachweis einer überschießenden Insulinproduktion, spricht dann, zumal wenn vorher keine Änderung in der Diät eingetreten ist, mit einer absoluten Sicherheit auch gegen das Vorliegen eines latenten Diabetes. Dies Vorgehen empfiehlt sich auch in jedem Falle, der noch nicht genügend geklärt ist. Man muß immer bedenken, daß die Nüchternwerte des Blutzuckers in der Norm eine relativ breite Streuung (bis 0,075% nach unten und 0,12% nach oben) haben und daß Werte von 0,10—0,11%, die an und für sich noch an der oberen Grenze der Norm liegen, für Menschen mit einem Normalwert von 0,08% schon eine deutliche Hyperglykämie bedeuten. Allerdings scheint es außerordentlich selten zu sein, daß Menschen mit sehr niedrigen Blutzuckerwerten zu Diabetikern werden. Es mag das damit zusammenhängen, daß sie normalerweise, vielleicht konstitutionell, schon über eine sehr reichliche Insulinproduktion verfügen.

Wie vorsichtig man mit der Beurteilung einer nur einmal festgestellten Glykosurie in prognostischer Beziehung sein muß, zeigen langjährige Beobachtungen von JOSLIN u. seinen Mitarbeitern.

Von 1946 Personen, die zwischen 1897—1935 wegen einer Glykosurie zu ihnen kamen und nicht als diabetisch befunden wurden, erwiesen sich bei einer Nachuntersuchung 1937 9,9% als Diabetiker.

Daß absolutes Gesundheitsgefühl nicht gegen das Vorliegen eines leichten D. m. spricht, zeigen systematische Einstellungsuntersuchungen für die amerikanische Kriegsindustrie im zweiten Weltkriege von BLOTNER u. HYDE. Unter 45 650 Gemusterten im Alter von 18—45 J. befanden sich 208 Fälle von D. m., 126 von vorübergehender Glykosurie und 93 von Diabetes renalis.

Auch sonst entdecken derartige systematische Untersuchungen, die in Amerika in großem Umfange angestellt werden, zahlreiche bisher nicht bekannte Diabetiker. So fanden WILKERSON u. KROLL in einer Kleinstadt von New England unter 3500 Einwohnern 70 (= 2%) Zuckerkranke, von denen 30 von ihrem Leiden nichts wußten.

Wie wichtig es ist, die Krankheit schon möglichst frühzeitig zu entdecken und der richtigen Behandlung zuzuführen, braucht nicht betont zu werden. Besonders Belastete und Fettsüchtige sollten daher häufiger hinsichtlich ihres Kh-Stoffwechsels kontrolliert werden. Wie schon erwähnt, macht die größte differentialdiagnostische Schwierigkeit die sogenannte renale Glykosurie, auch D. renalis oder D. innocens genannt.

Der Diabetes innocens. Charakterisiert ist er ebenso wie die Phlorrhizinglykosurie durch Zuckerausscheidung bei normalem oder sogar erniedrigtem Blutzucker. Er kommt in zwei anscheinend ganz unabhängigen Formen vor, einmal als Diabetes innocens vor allem bei Jugendlichen und dann als renale Glykosurie bei Schwangeren.

LEPINE und KLEMPERER beschrieben zuerst Glykosurien ohne Hyperglykämie, die auf eine abnorme Durchlässigkeit der Nieren zurückgeführt wurden. NAUNYN (Z) sprach 1898 von einer renalen Glykosurie bei normalem oder erniedrigtem Blutzucker. 1908 bestritt noch C. v. NOORDEN die Existenz solcher Fälle. Tatsächlich scheint auch der Fall von G. KLEMPERER gar kein D. innoc. gewesen zu sein, sondern erst BONNINGER (1908) teilte anscheinend den ersten einwandfreien Fall mit. SALOMON (1914) brachte die erste etwas größere Statistik von 10 Fällen. (Weitere Geschichte bei E. FRANK (Z) u. POBBERS (Z).) JOSLIN u. Mitarb. sahen unter 40000 Zuckerkranken nur 84 sichere Fälle, davon 9 Fälle von renaler Schwangerschaft-Glykosurie. Es handelt sich meist um junge, zarte, oft neuropathische Leute im zweiten Dezennium, die entweder überhaupt keine Beschwerden haben oder wegen allgemeiner nervöser Klagen den Arzt aufsuchen.

Diese Glykosurie ist durch fünf Merkmale gekennzeichnet: die geringen Mengen des Zuckers (selten über 2,0% in der Einzelportion und 30 g am Tag), die *Unabhängigkeit von der Kohlenhydratzufuhr*, das schon erwähnte Fehlen einer Hyperglykämie, refraktäres Verhalten gegenüber Insulin sowie fehlende oder nur geringfügige Ketonurie. Fälle ohne alle diese Merkmale dürfen m. E. nicht als echter renaler Diabetes bezeichnet werden, wie z. B. kürzlich BONEM u. HECHT; es tun z. T. sind es wohl Zwischenstufen zwischen Diabetes renalis und echtem Diabetes.

Folgende Beobachtung unserer Klinik, über die REINWEIN u. PAASCH berichteten, illustriert einen typischen Fall.

E. Piez, 39 Jahre, Tischler. Mit 18 Jahren bei der Untersuchung behufs Aufnahme in die Lebensversicherung Zucker festgestellt, deshalb nicht aktiv gedient. 1907 Lungenentzündung, *1915 trotz Zucker im Harn eingezogen*, aber nicht an der Front. 1922 Gallenblasenoperation (Verwachsungen). Aß seitdem alles, viel Kuchen, dagegen keinen Zucker; bei allen Untersuchungen stets kleine Mengen Zucker. Außer einer gewissen Mattigkeit nie Beschwerden. Vom 15. November bis 3. Dezember 1927 in der Klinik. *Ganz unabhängig von der Diät fast stets Zucker bis max. 1,1% = 9,3 g, 2mal bei 400 g Brot zuckerfrei, nie Acetonkörper. Blutzucker schwankt zwischen 0,062—0,088*, auf Kalzan, Afenil, Diuretin, Insulin (bis 40 Einheiten) kein Einfluß. *Blutzucker nüchtern 0,085*, bei Belastung mit *150 g Brot folgende halbstündliche Blutzuckerwerte: 0,129%, 0,124%, 0,102%, 0,075%, 0,083%.*

Bemerkenswert ist an diesem Falle, daß die Krankheit, wenn man bei einer derartigen Glykosurie überhaupt noch diesen Namen gebrauchen will, 18 Jahre hindurch unverändert fortbestanden hat trotz Krieg, Lungenentzündung und Gallensteinleiden. Die Blutzuckerwerte waren stets subnormal und stiegen auch nach Kohlenhydratbelastung zu abnorm niedrigen Werten an. Ich selbst verfüge bei etwa 2500 Diabetikern nur über 12 sichere Fälle, beschrieben bei E. BUNDSCHUH (Z II). POBBERS hat 1946 90 Fälle aus den Kliniken Frankfurt, Heidelberg und Ulm zusammengestellt.

Die alimentäre Hyperglykämie fällt entweder normal oder wie in unseren Fällen vermindert aus. Der Sitz der Krankheit müssen die Nieren sein, doch läßt sich weder durch Calciumgaben (nach M. LABBÉ) noch durch Diuretin (nach POLLACK) eine Abdichtung der Nieren herbeiführen, auch bestehen in der Regel keine Beziehungen zu anderen Funktionsstörungen oder anatomischen Veränderungen der Nieren. In einzelnen Ausnahmefällen, wie z. B. bei UMBER u. ROSENBERG, mag es sich um ein zufälliges Zusammentreffen handeln. Die Prognose ist gut, daher auch der Name Diabetes innocens. In einem unserer Fälle bestand die Störung 21 Jahre hindurch unverändert fort. UMBER (Z) behauptet, 2mal den *sicheren Übergang eines einwandfrei renalen Diabetes in eine echte hyperglykämische Zuckerkrankheit* gesehen zu haben.

Damit erhebt sich die wichtige Frage nach den Beziehungen zwischen dem Diabetes renalis und dem echten Diabetes. So sehr es berechtigt ist, hier von einer Sonderform zu sprechen und sie abzugrenzen, so wäre es doch falsch, die Brücken *zu übersehen, die beide Arten miteinander verbinden. Zunächst* sind es die hereditären Verhältnisse. Wie vor allem die schon erwähnte umfassende Studie von HJARNE zeigt, kommen oft beide Formen in der gleichen Familie nebeneinander vor. Dann gibt es Fälle, die fast als Übergangsstadien oder Mischformen anmuten, wenn z. B. die Nüchternwerte des Blutzuckers ganz normal sind, dagegen alimentäre Erhöhungen *wie beim echten Diabetes auftreten und die Zuckerausscheidung* auch nicht mehr die weitgehende Unabhängigkeit von der *Zufuhr* zeigt.

Was nun den *Übergang* einer renalen Glykosurie in einen echten D. m. angeht, so sind alle Autoren sich darüber einig, daß, falls ein solcher überhaupt vorkommt, es sich um eine große Rarität handelt.

ROBBERS hat alle von ihm erfaßten Fälle einer strengen Kritik unterworfen und läßt keinen gelten.

Marble (unter Joslin) verzeichnet (1952) nur eine mögliche Ausnahme Ich selbst verfüge über einen auch der stärksten Kritik standhaltenden Fall den ich 1952 gemeinsam mit H Hering mitteilte

Die Krankengeschichte dieses von mir über 30 Jahre beobachteten Mannes ist kurz folgende

H H Schriftsetzer geb 8 9 88 Bei der Mutter im Alter von 62 Jahren transitorisch Glykosurie die ohne besondere Untersuchungen und Maßnahmen verschwand Seit 1925 dauernd Zucker im Harn 1928 1933 und 1942 längere klinische Beobachtungen mit Untersuchungen in der damals von mir geleiteten Würzburger medizinischen Klinik Stets Zucker im Harn bis zu 30 g/Tag ohne Ketonurie Blutzucker zwischen 47—91 mg % beim Staubeffekt maximal 128 mg Nierenschwelle bei 55 mg % (Prof Oberdisse) weitgehende Unabhängigkeit von Kh und Insulinzufuhr Dann dauernd in Beobachtung der Diabetikerbetreuungsstelle Würzburg (Leiter Dr H W Hering) September Oktober 1948 Hepatitis mit lange bestehendem Milz und Lebertumor Von 1941—1947 Nüchternblutzucker zwischen 67—114 (1mal) mg Mit Ausnahme einer Stichprobe 1945 stets Urinzucker bis 3 4% niemals Ketonkörper Dauernd volle Kost und gutes Allgemeinbefinden

Am 23 8 47 zum ersten Male Nüchternblutzucker auf 136 mg % gesteigert dann bis 1949 mit Schwankungen bis zu 162 mg % leicht erhöht in den letzten Jahren erheblich erhöht bis zu 182 mg % nur einmal 1950 90 mg %

Am 19 6 51 Blutzucker 149 mg % nach Doppelbelastung mit 2mal 50 g Glucose nach Staub maximal 235 mg % Subjektiv nur geringe Mattigkeit Kohlenhydrate in der Diät eingeschränkt kein Insulin

Es besteht meines Erachtens kein Zweifel 1 daß in den ersten 22 Jahren der Beobachtungszeit eine renale Glykosurie selbst nach den strengen Maßstäben von Joslin und seinen Mitarbeitern bestanden hat und daß 2 in den folgenden Jahren sich allmählich ein echter D m leichter Art entwickelt hat Selbst der sehr kritische Pobbfps laßt diesen Fall als sicheren Übergang der 2 Formen von Glykosurie ineinander gelten

Eine ähnliche aber nicht völlig überzeugende Beobachtung teilte 1953 S L Podriquez Minon mit

G Mohnike (unter Katsch) berichtete 1947 über eine Rückverwandlung eines echten D m in eine renale Glykosurie doch erscheint mir die letztere Diagnose nicht gesichert zu sein

Der *Erbgang* des echten D m und des D renalis sind wohl meist verschieden (vgl Hjärne u Hanhart) Er ist beim renal D einfach dominant beim D m recessiv Allerdings sind auch Ausnahmen möglich

Meist werden 2 verschiedene Gene angenommen In dieser sehr schwierigen Frage konsultierte ich den sehr kompetenten *Erbforscher* Hanhart Zurich Seine Antwort für die ich ihm sehr dankbar bin lautete folgendermaßen Ein Genwandel d h der Übergang einer Mutation in eine andere ist kaum denkbar Es muß sich um ein und dasselbe Gen handeln das zuerst sich bloß als D r auswirkt und später als offenbar dominanter D m Beide Erbkrankheiten müßten im Rahmen der Polyphänie eines Gen manifestiert werden

Wie schwierig manchmal die Differentialdiagnose zwischen den beiden Formen sein kann zeigt eine Beobachtung von Lawrence der bei sicheren nicht insulinierten Diabetikern eine niedrige Nierenschwelle für Zucker fand

Es sind das aber sehr große Raritäten die Joslin u Mitarb (1953) in ihrem ungeheuren Krankengut nur 4mal sahen ich selbst niemals Wohl aber gibt es renale Glykosurien die 20 Jahre als echter D m behandelt wurden (E M Fleler 1951) Es gibt auch einseitige renale Glykosurien wie sie Callaway einmal nach Herausnahme einer pyelonephritisch erkrankten Niere schwinden sah

Auch bei renalem Diabetes kann sich die Nierenschwelle bei zunehmendem Alter oder bei Komplikationen mit Arteriosclerose Hypertonie und Nierenerkrankungen erhöhen

Die meisten renalen Diabetiker haben keine diabetischen Allgemeinsymptome wie Polydipsie Polyurie Polyphagie Abmagerung oder Komplikationen von Seiten der Haut des Nervensystems und der Kreislauforgane In POBBEPS großem Krankengut gilt das allerdings nur fur 53 9%

ROBBERS hat die Werte fur Nuchternblutzucker bei 519 eigenen und fremden Fallen von renaler Glykosurie in *folgender Reihe von mir gekurzt* prozentual zusammengestellt

Blutzucker zwischen	100—119	mg %	in 26 39%
Blutzucker unter	60	mg %	in 2 69%
Blutzucker zwischen	*60—79*	mg %	in 26 39%
Blutzucker zwischen	80—99	mg %	in 44 50%
Blutzucker zwischen	100—119	mg %	in 22 35%
Blutzucker zwischen	120 u darub		in 4 04%

Die einfachen Zuckerbelastungskurven und die Doppelbelastungsuntersuchungen nach STAUB TRAUGOTT ergeben fast immer normale oder erniedrigte Werte oft mit starken Nachschwankungen Die Glykosurie ubersteigt selten 50 g/Tag Einmal fanden wir 100 g andere Autoren sogar 200 g Acetonurie fehlt bei D r in der Regel ganz oder ist nur angedeutet

Auf Insulin reagieren die Kranken mit ihrer Glykosurie wenig oder gar nicht selbst nicht bei so massiven Dosen von 150 E wie wir sie manchmal gaben

Die Beobachtung von E FRANK *(Z) von einem hypoglykamischen Koma mit* 33 mg % Blutzucker ohne Zuckerfreiheit des Urins auf 10 E Insulin ist ein schwer verstandliches Unikum

Was die Pathogenese der renalen Glykosurie betrifft so ist wohl ziemlich sicher daß die Niere der Sitz der Anomalie ist mindestens im Endeffekt

Die *pathologische Anatomie* laßt was leicht verstandlich ist weitgehend um nicht zu sagen vollig im Stich Es gibt nur eine Beobachtung von MONASTERIO FAHR bei der histologisch eine starke Erweiterung der Tubuli mit außerordentlich flacher fast endothelartig dunner Epithelauskleidung gefunden wurde

Die Ursache der Zuckerausscheidung wird ziemlich allgemein in einer mangelhaften Ruckresorption durch die Tubuli vermutet da Nierendurchblutung und glomerulare Filtration von allen Untersuchern wie FRIEDMAN SELZER u SOKOLOW u a normal befunden wurden

Zur Aufklarung der Pathogenese des D r wird immer wieder der Phlorrhizindiabetes herangezogen da auch bei diesem der Blutzucker und die Nierenschwelle herabgesetzt sind Aber es fragt sich doch sehr ob diese Parallele weiter fuhrt denn diese Form des Diabetes kommt durch eine schwere Vergiftung zu stande die nicht nur an den Nieren angreift

Auch funktionelle Tubulusschadigungen infolge Storungen des vegetativen *Nervensystems sind vermutet worden* da durch Vagusdurchschneidung und reizung Veranderungen der Nierenschwelle sich erzielen lassen (HILDEBRANDT KAWASHIMA u IWANAYA u a) aber eine experimentelle Erzeugung eines D r beim Tiere ist bisher nie gelungen

THOMAS u SOUTHWORTH *haben den D r mit hormonalen Anomalien* speziell des Hypophysenhinterlappens in Zusammenhang gebracht aber es ist bisher nie gelungen solche die Tubuli elektiv schadigende Substanzen im Blute zu fassen oder sie durch Bluttransfusionen solcher Kranken auf Gesunde zu ubertragen

Auch alle tierexperimentellen Versuche mit Injektionen anderer Hormonsubstanzen fielen bis auf eine Ausnahme negativ aus

OBERDISSE u PARASKEVOPOULOS sahen an meiner damaligen Wurzburger Klinik unter dem Einfluß fortlaufender Injektionen von Gesamtextrakten des

Hypophysenvorderlappens bei Tieren eine Senkung der Nierenschwelle um durchschnittlich 64 mg % Das gleiche sah OBERDISSE auch bei Erkrankungen des Sellabereichs beim Menschen Ob diese Senkung auf nervosem oder hormonalem Wege zustande kommt ist noch unklar OBERDISSE denkt an den letzteren

Auch durch Injektionen von ACTH laßt sich eine renale Glykosurie erzeugen (KASS u Mitarb) ROBBERS (Z) vermutet eine cerebrale Genese da in 2 genau untersuchten Fallen nach Encephalitis eine D r sich entwickelte

Es muß mithin heute auch eine hypophysar diencephale Genese dieser merkwurdigen Anomalie ernstlich in Erwagung gezogen werden

Die wichtigen Untersuchungen von VERZAR u LAZST uber die wichtige Rolle der Nebennieren fur die Phosphorylierung der Glucose veranlaßten RÜHL u THADDEA zu therapeutischen Versuchen mit Nebennierenhormonen bei D r aber ihre gunstigen Ergebnisse halten einer Kritik nicht stand und wurden weder von BARTELHEIMER noch von ROBBERS u WESTENHOEFFER noch von uns selbst (10 Falle) bestatigt

Das gleiche gilt fur eine Beobachtung von SCHNETZ der angibt in 1 Falle mit 10 mg Lactoflavin und 10 mg Percorten taglich eine renale Glykosurie zum Verschwinden gebracht zu haben

Die *Prognose* der Anomalie ist immer gut da der Übergang in echten D m eine solche Raritat ist daß praktisch kaum mit ihm gerechnet werden kann Immerhin sollte man solche Kranke von Zeit zu Zeit nachuntersuchen

Eine Therapie dieser Form von Kranken ist uberflussig Sie konnen alles essen vor allem auch Kh und zwar um so mehr je mehr sie Zucker ausscheiden Eine Diabetikerkost ist zwecklos und wegen der dauernden Zuckerausscheidungen die doch nicht zu beeinflussen sind sogar schadlich Auch sonst gibt es ja vorlaufig keinerlei Mittel die Glykosurie herabzusetzen oder gar zu beseitigen Anfangs gunstige Resultate sind spater nie mehr gewonnen worden [Lit bei ROBBERS (Z)]

Die sogenannte renale Glykosurie der Schwangeren Als eine besondere Form des Diabetes renalis ist mit Recht (vgl z B v NOORDEN u ISAAC) die Glykosurie der Schwangeren abgetrennt worden Sie ist naturlich von dem in diesem Zustand sehr haufigen Auftreten von Milchzucker einer Lactosurie zu der keinerlei Beziehungen bestehen streng zu unterscheiden

PORGES und seine Mitarbeiter berichteten zuerst uber das Vorkommen von spontaner Glykosurie mit normalem Blutzucker bei Schwangeren Gleichzeitig bestand eine starke Neigung zu Acidose die bis zu einem gewissen Grade fur die Schwangerschaft ganz allgemein charakteristisch ist (PORGES u NOVAK)

Die Sonderstellung solcher Falle wird nicht mehr so auffallig wenn man bedenkt daß bei Schwangeren alimentare Glykosurie ganz generell viel leichter hervorgerufen werden kann als bei normalen Frauen und zwar ohne besonders ausgesprochene Hyperglykamie

E FRANK hat daraufhin einen latenten Diabetes renalis bei der Schwangerschaft auch der extrauterinen angenommen und die alimentare Glykosurie geradezu als Unterstutzungsmittel der Fruhdiagnose der Schwangerschaft empfohlen

Die Genese dieser Form der Glykosurie ist noch stark umstritten Die ersten Beobachter nahmen eine Überempfindlichkeit der Niere gegenuber dem Blutzucker an neuerdings ruckt mehr eine dyshormonale Entstehung in den Vordergrund (vgl z B UMBER u ROSENBERG)

Literatur

Zusammenfassende Darstellungen (Z)

BOLLER P Die Diagnose In R BOLLERS Diabetes mellitus (Zi) S --3 1950 — BUNDSCHUH F (unter L CRAFE) Beiträge zur Frage des renalen Diabetes Inauguraldissertation Würzburg 1947

DEPISCH F Renale Glykosurie In R BOLLERS Diabetes mellitus (Z) S 593 1950
FRANK E Pathologie des Kohlenhydratstoffwechsels Basel Benno Schwabe 1949
JOSLIN E P The definition diagnosis classification symptomatology and prognosis of diabetes in treatment of diabetes mellitus (Z) 9 Aufl S 251 1952
MARBLE A Nondiabetic glycosuria in JOSLINS u Mitarb Treatment of diabetes mellitus (Zi) 8 Aufl (Z) S 785 1946 9 Aufl S 699 1952
ROBBERS H Der renale Diabetes Klinik der Zuckerausscheidungen bei normalem Blutzucker Stuttgart Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft 1946

Einzelarbeiten

BARTELHEIMER H Z klin Med 135 222 (1939) — BLOTNER and HYDE J Amer Med Assoc 122 432 (1943) — New England J Med 229 885 (1943) — BONNINGER Dtsch med Wschr 1908 780 — BONEM u HECHT Med Klin 1928, 1080 — BUFANO Klin Wschr 1934 253 403
CALLAWAY CL P Unilateral renal glycosuria in association with diabetes mellitus and chronic pyelonephritis Ann Int Med 33 243 (1950)
FAHR, G Virchows Arch 309 16 (1942) — FALTA W Wien klin Wschr 1931 Nr 50 51 — FEILER P M Beitrag zum Problem des renalen Diabetes Berl med Z 1951 373 — FOWLER Ann Int Med 7 518 (1933) — FRANK E Arch exper Path u Pharmakol 72 387 (1913) — FRIEDMAN SELZER and SOKOLOW Amer J Med. Sci 204 22 (1942)
GRAFE E u H W HEPING Zur Frage des Überganges von Diabetes renalis in Diabetes mellitus Klin Wschr 1942 345
HANHART E Briefliche Mitteilung — Erbpathologie des Stoffwechsels In Handbuch der Erbbiologie des Menschen Bd 4 Teil 2 S 706 Berlin Springer 1940 — HILDEBRANDT O Arch exper Path u Pharmakol 88 80 (1920) — HJÄRNE Acta med scand (Stockh) 67 422 (1927) — HOFF F Klin Wschr 1938 1535
KASS E H and others Proc Soc Exper Biol a Med 73 669 (1950) — KAWASHIMA and IWANAYA J of Biochem 11 293 (1929) — KLEMPERER O Dtsch med Wschr Vereinsbeilage 1896 23 u 30
LAWRENCE R Brit Med J 1929 196 — LAWRENCE R D and D KEEPING Lancet 1941 No vom 18 Juni — LEPINE Congr franç de méd int 14 August 1895 u Rev Med 1896 594 — LICHTWITZ L Klin Wschr 1937 676
MAASE Berl klin Wschr 1911 1757 — MOHNIKE G Z inn Med 2 409 (1947) — Über den STAUB TRAUGOTTschen Versuch III Mitteilung Syndromwandel zwischen renaler Glykosurie Hyperinsulinismus und Diabetes mellitus Z inn Med 3 364 (1948) — MONASTERIO Klin Wschr 1939 338
OBERDISSE K u J N PARASKEVOPOULOS Über die Beeinflussung der Zuckerausscheidungsschwelle durch den Hypophysenvorderlappen Z exper Med 108 317 (1940) — OBERDISSE K Kohlenhydratstoffwechsel bei organischen Erkrankungen im Sellabereich Dtsch Arch klin Med 198 157 (1951)
POPOER O u NOVAK Berl klin Wschr 1911 1757 mit STRISOWER Berl klin Wschr 1912 40 und Z klin Med 78 413 (1913) — POULSON Z exper Med 71 577 (1933)
PEINWEIN H u PAASCH Med Wschr 1958 27 — ROBBERS H u WESTENHOEFER Klin Wschr 1939 927 — ROBBERS H Verlauf und Prognose des renalen Diabetes Eine Nachuntersuchung an 60 Fallen Dtsch Arch klin Med 200 398 (1953) — RODRIQUEZ MINON J L Relacion entra la diabetes renalis y la diabetes verdadera Rev clin espan 50 165 (1953) Ref Kongr Zbl inn Med 150 226 (1954) — RUBL A u S THADDEA Dtsch Arch klin Med 182 1 (1938)
SALOMON H Dtsch med Wschr 1914 217 — Berl klin Wschr 1916 1093 — SCHNETZ H Untersuchungen über den Einfluß von Lactoflavin auf den renalen Diabetes Gastroenterology 73 17 (1946)
THADDEA S Die Erkrankungen der Nebennieren Erg inn Med 54 753 (1938) — THOMAS and SOUTHWORTH Ann Int Med 12 1560 (1939)
UMBER F u M ROSENBERG Z klin Med 100 655 (1924) — Klin Wschr 1935 13 583
VERZÁR F Probleme und Ergebnisse auf dem Gebiete der Darmresorption Erg Physiol 32 391 (1931) — VERZAR F u L LASZT Pflügers Arch 236 693 (1935) 237 46 (1936) 239 136 (1938)
WILKERSON L C and L P KRALL Diabetes in a New England town J Amer Med Assoc 135 209 (1947)

f) Einteilung und Formen

Der D m des Menschen ist im ganzen trotz der Vielseitigkeit seiner Symptome ein ziemlich scharf umrissenes Krankheitsbild

Schon seit dem 6 Jahrhundert vor Christi in Indien ist man bemüht gewesen

ihn in verschiedene Formen zu zerlegen. [Ausführliche Darstellung bei FALTA (Z. S. 173).] Meist geschieht die Unterteilung nach dem Schweregrad, was prognostisch und therapeutisch wohl auch am wichtigsten ist. Maßgebende Faktoren dafür sind Glucosurie, Ketonurie, Hyperglykämie, Eiweißumsatz und Hypertonie. Die ältere Einteilung war ganz auf die Glucosurie abgestellt. Dabei galt als leicht die Form, bei der noch eine erhebliche Kh-Toleranz von etwa 100—150 g bestand, als mittelschwere diejenige, bei der der Zucker erst verschwindet, wenn die Hauptkohlenhydratträger (Zucker, Kartoffeln, Cerealien usw.) aus der Nahrung fortbleiben, und als schwere diejenige, bei der überhaupt keine Zuckerfreiheit erzielt werden kann.

PETRÉN (Z) hat 1923 die Einteilung nach dem Blutzucker vorgenommen. Der kritische Wert für die Trennung zwischen leichten und schweren Fällen war bei ihm ein *Nüchternblutzucker* von 0,2%, eine etwas willkürlich gewählte Zahl, die höchstens für den Endeffekt der Behandlung in der Vorinsulinära, in der sie auch vorgeschlagen wurde, einen gewissen Maßstab abgeben kann. Man konnte ihr auch für die heutige Zeit noch in dem Sinne Geltung zugestehen, wenn man als schwer solche Fälle bezeichnet, bei denen es nicht oder nur um den Preis sehr hoher, gefährlicher Insulindosen gelingt, den Blutzucker unter den genannten Grenzwert herabzudrücken. Maßgebend dabei ist auch bis zu einem gewissen Grade die therapeutische Kunst des Arztes.

Auch die *Ketonurie* ist kein guter Indicator. BERTRAM (Z) betrachtet als leichte Fälle solche, die bei einer Standardkost von 100 g Kh kein Aceton ausscheiden, als mittelschwere diejenigen, welche auf Insulin ihre Ketonurie verlieren, und als schwere solche, die auch mit Insulin nicht zuckerfrei werden. Danach würde es nun sehr wenige schwere Fälle geben und auch diese wurden verschwinden, wenn man eine Standardkost mit 150 oder 200 g Kh als Maßstab anlegt. Ich kenne jedenfalls keinen Kranken, der mit dieser Kh-Menge und Insulin nicht sein Aceton verloren hätte.

M. LABBÉ (Z) hat noch vor Entdeckung des Insulins die Zuckerbildung aus Eiweiß als Testobjekt genommen. Schwer war nach ihm ein D. m., bei dem eine solche stattfand. Es waren das schon damals nur relativ wenige Fälle. Heute können wir eine solche manchmal komplizierte Prüfung gar nicht mehr vornehmen, da wir mit der Insulintherapie, die in solchen zweifellos schweren Fällen stets nötig ist, nicht warten dürfen.

Die französische Klinik hat seit LANCERAUX und LAPIÈRE, denen sich später auch RATHERY (Z), CHABANIER (Z) und zum Teil LABBÉ u. a. anschlossen, die beiden Typen des Diabète maigre (pancréatique) und des Diabète gras aufgestellt, von denen der erstere als schwer, der zweite als leicht gelten. Die Typen existieren zweifellos, aber die Schwere der Krankheit ist keine Funktion des Gewichtes, wenn auch zugegeben werden muß, daß im allgemeinen die erstere Form die prognostisch ungünstigere ist.

FALTA, KYLIN, WIECHMANN u. a. und vor allem R. SCHMIDT haben die Hypertonie in den Mittelpunkt ihrer Einteilung gestellt. FALTA (1913) sprach zuerst von einem hypertonischen D. m., legte seiner Einteilung aber später andere Gesichtspunkte zugrunde.

R. SCHMIDT und seine Schule unterscheiden einen sthenischen Überdruckdiabetes mit günstiger Prognose im Alter und einen asthenischen Unterdruckdiabetes mit ungünstiger Prognose in der Kindheit.

Beide Typen bestehen und sind scharf umrissen, aber nur ein Teil der Zuckerkranken läßt sich in sie einreihen.

STOCKINGER hat den Versuch einer Einteilung nach ätiologischen Gesichtspunkten unternommen. Er unterschied einen echten primären D. m. sowie

neuropathische und symptomatische Formen die extrapankreatogen ausgelost werden Ein solcher moderner Versuch ist zweifellos berechtigt doch ist er praktisch schwer durchfuhrbar weil wir die Ursache des D m in den meisten Fallen nicht feststellen konnen Fur die Annahme von STOCKINGER daß 60% extrainsular bedingt sind fehlt vorlaufig jeder zuverlassige Anhaltspunkt

FALTA und spater ahnlich HIMSWORTH wahlten die Insulinempfindlichkeit bzw das Glucoseaquivalent d h die Insulinmenge die zur Beseitigung von 1 g Harnzucker erforderlich ist als Einteilungsprinzip Das Glucoseaquivalent schwankt aber beim Zuckerkranken außerordentlich stark in den weiten Grenzen von 0 14—5 0 g und mehr mit einem Durchschnittswerte von 1 0 g Unter 362 von FALTA und seinen Schulern untersuchten Zuckerkranken erwiesen sich 34 2% als insulinempfindlich 31 4% als insulinresistent der Pest wurde als Mittelform bezeichnet Das Prinzip ist klar die Prufung allerdings nicht immer einfach

Man gewinnt auf diese Weise einen gewissen Anhaltspunkt fur den Einfluß gegenregulatorischer Faktoren bei der Krankheit wenn es auch durchaus falsch ware etwa einen Parallelismus zwischen Hohe des Insulinbedarfs und Starke gegenregulatorische Einflusse anzunehmen Dazu ist der Insulinbedarf von viel zu viel verschiedenen Faktoren abhangig auf die hier nicht naher eingegangen werden soll

Auch nach meiner Meinung ist der Insulinbedarf der beste naturlichste und klinisch wichtigste Gradmesser fur die Beurteilung der Schwere der Erkrankung

Schließlich sei noch eine neue atiologische Einteilung von BORNSTEIN und LAWRENCE erwahnt die auf Insulinbestimmungen im Blute nach der neuen Methode von BORNSTEIN basiert Diese benutzt als Testobjekt alloxandiabetische hypophysen und nebennierenlose Kaninchen Je nach der Hohe des Insulingehalts des Blutes werden von BORNSTEIN und LAWRENCE 2 Typen unterschieden ein alter fetter mit Insulinmengen von 0 25 millionstes E pro 1 cm³ Blut (etwa 20% der Norm) und ein schwerer magerer jugendlicher Typ mit nicht mehr faßbaren Mengen Blutinsulin Fur klinische Zwecke ist diese Methode viel zu kompliziert auch theoretische Bedenken sind gegen sie erhoben z B von ADAMS Das gleiche gilt fur die Klassifizierung von KLOTZBUCHER (unter BURGEP) auf Grund von Übertragungsversuchen mit Diabetikerblut Dabei werden Diabetiker mit Glucagonhyperglykamie und Diabetiker mit gestorter Insulinverwertung unterschieden Unter 41 Fallen von D m war die 1 Gruppe in 32% die 2 in 29% vertreten 40% ließen sich nicht klassifizieren was m E entscheidend gegen eine klinische Verwendung spricht

Literatur

ADAMS D M Two types of diabetes mellitus Brit Med J 1951 54

BORNSTEIN J and R D LAWRENCE Two types of diabetes mellitus with and withou available plasma insulin Brit Med J 1951 732 — BORNSTEIN J and PH TREWHELLA Plasma insulin levels in diabetes mellitus in man Med J Austral 1951 119

GOLDNER M G and others The effect of cobaltous cloride on the blood sugar and alpha cells in the pancretic islets of the rabbit Metabolism 1 No 6 (1952) — Alpha cell damage on blood sugar changes in tabbits after administration of cobalt Proc Soc Exper Biol a Med 8 406 (1953)

HIMSWORTH H P Clin Sci 2 67 (1935) — Lancet 1936 127 — HORSTMANN P The function of the endocrin glands in diabetes mellitus A clinical study of 107 cases Acta endocrinol (Copenh) 2 379 (1949)

KLOTZBUCHEP E Über zwei Formen des menschlichen Diabetes mellitus den Diabetes mit Glucagonhyperglycaemie und den Diabetes mit gestorter Insulinverwertung Z inn. Med 8 126 (1953) — KYLIN E Klinische und anatomische Studien uber die Hypertoniekrankheit Stockholm 1923

LABBÉ M Précis de pathologie medicale Paris Masson & Cie 6 995 (1934) — LANCERAUX E Bull Acad Med Paris II 6 1215 (1877) 19 588 (1888) — LAPIÈRRE Sur le diabete maigre dans ses rapports avec les altération du pancreas These de Paris 1879 —

LAWRENCE R D Types of human diabetes Brit Med J 1931 373 — LORANT u ADLER Wien Arch inn Med 4 137 (1924) — LUKENS F W and DOHAN Pennsylvania Med J 48 24 (1944)
SCHMIDT P Wien Arch inn Med. (1923) — Klin Wschr 1930 1966 — STOCKINGER W Diabetes mellitus und Glykopathie Versuch einer Systematik der verschiedenen Diabetesformen Klin Wschr 1944 801
WIECHMANN E Munch med Wschr 1929 189 831

g) Klinische Symptomatologie des Diabetes mellitus

Das klinische Bild des Diabetes mellitus ist von einer sehr großen Mannigfaltigkeit Von vollkommener Symptomenarmut gesundem Aussehen und nahezu normalem Wohlbefinden bei großter Leistungsfahigkeit finden sich alle Übergange bis zu dem Bilde todlicher Vergiftung und schwerster Schadigung in fast allen Organsystemen

α) Unkomplizierte Verlaufsarten

Die Zuckerkrankheit ist im allgemeinen eine ausgesprochen chronische Erkrankung die in ihren Anfangsstadien in der Regel keine oder nur minimale nicht weiter beachtete Beschwerden oder Symptome macht Daher kommt es daß die Krankheit so oft rein zufallig entdeckt wird sei es bei Untersuchung zwecks Aufnahme in eine Lebensversicherungsgesellschaft oder wegen andersartiger Beschwerden Wenn es somit auch im allgemeinen ganz richtig ist daß die Krankheit nicht uber Nacht sich entwickelt und lange dauert so gibt es doch auch vereinzelte Falle in denen sie vor allem bei Kindern plotzlich hereinzubrechen scheint und wie eine Infektionskrankheit in wenigen Wochen zum Tode eilt So sah ich vor der Entdeckung des Insulins einen 14jahrigen Jungen bei dem auch ohne Komplikationen nur 6 Wochen die faßbar ersten klinischen Symptome und das todliche Koma trennten Da keine Urinuntersuchungen aus der Zeit unmittelbar vor dem Auftreten der typischen Erscheinungen vorlagen so laßt sich wie immer in solchen Fallen der nicht zu widerlegende Einwand machen daß die Krankheit langer zuruckging als die sorgfaltigste Anamnese es aufzudecken vermag Es gibt aber in der Literatur Falle in denen solche negative Befunde aus der Zeit kurz vor der Krankheit zufallig vorlagen Nicht jeder sturmisch einsetzende Diabetes hat notwendig eine schlechte Prognose besonders braucht es dann nicht der Fall zu sein wenn ein akuter Anlaß vor allem ein fieberhafter Infekt vorlag der ohne Komplikationen wieder verschwindet Hier konnen selbst schwere Storungen des Kohlenhydrathaushaltes wieder ganz verschwinden Meist sind es aber Scheinheilungen denn genaue Prufungen hinterher lassen fast immer die Zeichen der latenten Krankheit erkennen und bei Überbelastung des Kohlenhydrathaushaltes oder bei irgend einer neuen Infektion selbst leichter Art wird der Diabetes wieder manifest und bleibt es dann meist auch Doch gibt es auch Falle in denen ein akut beginnender manchmal auch ein chronischer Diabetes rasch und vollstandig sich zuruckbildet und nach Jahren trotz langdauernder Kohlenhydratbelastung bei den gewohnlichen Prufungen nicht mehr nachweisbar ist AKEREN PERCIVAL GRAFE (7) STRIECK CONN u Mitarb u a haben solche Krankengeschichten mitgeteilt

Die Dauer der Krankheit die zwischen Wochen und mehreren Jahrzehnten schwankt (4[1] Dezennen sind die langste bei einer meiner Kranken zuverlassig beobachtete Zeit) steht gewohnlich im umgekehrten Verhaltnis zu der Schwere des Leidens d h die gutartige Tendenz eines chronischen Diabetes schlagt nur selten in ihr Gegenteil um Die Starke der Erkrankung kann vom leichtesten Pradiabetes bis zum todlichen Koma ansteigen In jedem Stadium vom letzten naturlich

abgesehen kann die Krankheit stehen bleiben oder sogar sich bessern und zwar sowohl von selbst wie vor allem unter der Wirkung einer geeigneten Therapie Von ganz chronischen inveterierten Fallen abgesehen besteht aber im allgemeinen eine gewisse Tendenz zum Fortschreiten wenn auch das Tempo manchmal sehr langsam ist Die ungunstige Tendenz gilt vor allem fur die fruhzeitig entstandenen Falle wahrend die in hohem Alter sich entwickelnde Krankheit ofter einen stationaren Charakter hat

Das Bild des *Pradiabetes* hat MARAÑON in einer eigenen kleinen Monographie im ganzen recht treffend gezeichnet Charakteristisch sind eine gewisse Mattigkeit mit oder ohne vermehrten Durst sowie Neigung zu Dermatosen Ein solches Stadium kann sogar ohne Glykosurie dem Diabetes voraufgehen Die Beurteilung ist dann allerdings oft sehr schwierig da auch ein Pseudodiabetes vorliegen kann Derartige Falle bedurfen ganz besonderer Überwachung und einer eingehenden Prufung in der S 641 geschilderten Art besonders dann wenn eine erbliche Belastung mit Diabetes oder sonstigen Stoffwechselkrankheiten vorliegt Klarer ist der erste Beginn der Krankheit wenn bereits hin und wieder sporadische Glykosurien besonders bei Belastung konstatiert werden konnen oder vereinzelt einmal ein erhohter Blutzuckerwert gefunden wird Sehr große Bedeutung legt MARAÑON meines Erachtens nicht ganz zu Recht den Blutdrucksteigerungen bei Sie sind ihm vor allem wenn sie fruh auftreten immer ein verdachtiges Zeichen und er ist geneigt jeden erhohten Blutzucker bei Hypertension als pradiabetisches Symptom aufzufassen Die Schwierigkeit der Deutung kann im einzelnen Falle gewiß sehr erheblich sein aber durch Blutzuckerkurven nach Belastung und Prufung des

Tabelle 85 *Zuckertabelle der Medizinischen und*

Datum	Gewicht	Diat												Blutzucker
		Kh in Brot	Kh in Kartoffel	Kh in Milch	Kh in Gemüse u Obst	Extra Kh	Gesamt Kh	Eiweiß animal	Gesamteiweiß	Fett	Alkohol	Besondere Zulagen	Brutto Calorien	

Staubeffektes wird meist eine Entscheidung zu treffen sein Da bei solchen Untersuchungen Hyperglykamien von Hypertonikern ofter normale Ergebnisse zeitigen so scheint es mir nicht angangig jede Blutzuckersteigerung bei solchen Kranken als pradiabetisch aufzufassen Trotzdem kann man dem Rate von M zustimmen vorsichtshalber allen solchen Kranken eine gewisse Einschrankung der Kohlenhydratzufuhr anzuraten In Deutschland sind diese initialen Hypertensionen an sich viel seltener als in Spanien wie uberhaupt nach CRASSOUSIS und POULIKAKOS (unter GRAFE) Hypertonien bei Diabetikern ohne Nierenerkrankungen nicht haufiger und nicht früher vorkommen als bei gleichaltrigen Nichtzuckerkranken

Die Bedeutung des Pradiabetes liegt ja vor allem auf prophylaktisch therapeutischem Gebiete Es kann keinem Zweifel unterliegen daß der entstehende Diabetes leichter und gunstiger zu beeinflussen ist wie der vollentwickelte Fur Studenten ist durch die an vielen Universitaten obligatorischen Untersuchungen auch in dieser Beziehung eine sehr zweckmaßige Kontrolle gegeben Bei den Schulen harrt sie meist noch der Einfuhrung vor allem wird die Untersuchung hier nur ganz selten generell auch auf den Urin ausgedehnt Wie wesentlich positive Zuckerbefunde bei solchen und ahnlichen Anlassen sind geht aus der Tatsache hervor daß nach BARRINGER HOLST u a [Lit und eigene Beobachtungen bei v NOORDEN und ISAAC (Z) sowie JOSLIN u Mitarb] in 30—50% solcher zufallig entdeckter Glykosurien spater ein echter Diabetes sich entwickelt sofern nicht bereits schon ein solcher vorliegt Im ubrigen sei auf das im vorigen Kapitel geschilderte Vorgehen verwiesen

Die Schwere der Krankheit läßt sich manchmal schon bei einmaliger Untersuchung aus dem Stempel, welchen der Diabetes dem Körper aufgedrückt hat, ersehen, vor allem bei starken Gewichtsabnahmen und Austrocknungserscheinungen. Wichtiger ist natürlich das Ergebnis der Urinuntersuchungen, wobei für die Beurteilung weniger die Höhe des Prozentgehaltes an Zucker als das Vorhandensein oder Fehlen der Acetonkörper maßgebend ist. Eine exakte Feststellung der Schwere der Erkrankung ist aber nur durch die Aufstellung einer Kohlenhydratbilanz an mehreren aufeinanderfolgenden Tagen möglich. Gleichzeitig muß auch die Höhe der Calorienzufuhr in Betracht gezogen werden und die Untersuchung auf Ketonurie und auf den Blutzucker ausgedehnt werden. Dabei darf es sich nicht um Schätzungen handeln, sondern es müssen genaue Angaben mit Waage, Meßglas und mit exakten quantitativen Zuckerbestimmungen gewonnen werden. Über Caloriengehalt und Zusammensetzung der Nahrung orientiert sehr gut die SCHWENKENBECHERsche Tabelle oder die umfassenderen Zusammenstellungen von SCHALL oder des Statistischen Reichsgesundheitsamtes (1943), ferner sei auf die umfassende Nahrungsmitteltabelle von GLATZEL S. 147 verwiesen. Ich verzichte absichtlich darauf, auch meinerseits hier eine Zusammenstellung von Nahrungsmittelanalysen zu geben, da eine der genannten Tabellen oder eine ähnliche umfassende andere im Besitze jedes Arztes, der Stoffwechselkranke behandelt, sein muß.

Die zur Beurteilung der gesamten Stoffwechsellage und gleichzeitig auch zur Behandlung notwendigen Angaben werden zur besseren Übersicht zweckmäßig in Tabellenform täglich eingetragen. Das an meiner früheren Klinik von mir eingeführte Schema findet sich unten als Beispiel mitgeteilt (Tab. 80).

Nervenklinik der Universität Würzburg

Urin												Kh Bl	Insulinmenge (Einh.)	Andere Medikamente	Bemerkung
Menge	Spez. Gewicht	Reaktion	Eiweiß	Zucker %	Gesamtzucker	Aceton	Acetessigsäure	Gesamt-Acetonkörper	NH_3 g	g N	Alkalireserv				

Wie man im einzelnen die Anlage macht, ist dabei ziemlich gleichgültig, die Hauptsache ist, daß für alle zur Beurteilung und damit auch zur Behandlung notwendigen Eintragungen Rubriken vorhanden sind. Die Stäbe im einzelnen bedürfen wohl keiner besonderen Erläuterung, da die Überschriften das Nötige besagen. Die Eintragungen der Angaben für die Zusammensetzung der Nahrung gewinnen an Einfachheit und Exaktheit in solchen Krankenhäusern, in denen Diätküchen bestehen, in denen die genaue Abwägung, Zubereitung und Ausrechnung der Kost von geschultem, ganz zuverlässigem, möglichst gebildetem Personal vorgenommen wird. Für keine andere Krankheit ist diese Einrichtung, die in Amerika in jedem größeren Krankenhaus, bei uns in Deutschland leider noch nicht in diesem Umfange besteht, so wesentlich wie beim Diabetes. Fehler in Wägungen und Ausrechnungen, welche Beurteilung und Behandlung sonst oft hemmen, sind dabei auf ein Mindestmaß reduziert. Wenn so die jeweils pflegende Schwester wesentlich entlastet ist, so hat sie doch immer noch die wichtige Aufgabe, die Aufnahme der verordneten Nahrung durch den Patienten zu überwachen und die etwa übriggebliebenen Nahrungsreste der Diätküche zur Rückwägung und Rückrechnung wieder zuzuleiten. Es gelingt so am leichtesten und zuverlässigsten, Zuckerkranke fast aufs Gramm genau einzustellen und genaue Bilanzen zu gewinnen.

Hinsichtlich der Blutzuckerbestimmungen kann man in der Regel auf tägliche Analysen verzichten. Sie müssen, sofern nicht besondere Zwecke, wie z. B. die Beobachtung der Insulin- und Nahrungswirkung in Tageskurven verfolgt wird, morgens nüchtern vorgenommen werden. Es genügen im allgemeinen zwei

wochentliche Bestimmungen in schweren Fallen naturlich haufigere im Prakoma oder Koma sogar 2—3stundliche Die zweimalige tagliche Bestimmung wie sie PETREN als Regel empfahl und an seiner Klinik durchfuhrte bedeutet eine so große Belastung von Laboratorium und Personal und eine so starke Belastigung der Kranken daß die Vorteile demgegenuber zu gering sind

Bei der Untersuchung des Urins ist eine tagliche Kontrolle hinsichtlich Menge spezifischen Gewichts Zucl er und Acetonkorper unerlaßlich und zwar sowohl in *der Tages wie in der Nachtmenge getrennt* Etwa vorhandener Zucker muß quan titativ bestimmt werden wahrend man sich bei der Acidose angesichts des die Situation meist rasch andernden Insulins meist mit der Abschatzung der Starke der quantitativen Reaktionen begnugen kann Genaue Angaben sind naturlich nur durch quantitative Methoden die in allen zweifelhaften und wichtigen Fallen zur Anwendung kommen mussen zu gewinnen Die Bestimmung der CO Spannung in der Alveolarluft oder der Alkalireserve kommt nur fur sehr schwere vom Koma bedrohte oder im Koma befindliche Falle in Betracht bildet aber hier aus den oben erwahnten Grunden das beste Kriterium fur die Beurteilung der Große der Gefahr Die geschilderte Tabellenfuhrung ist naturlich in dieser Vielseitigkeit nur bei *stationar beobachteten Kranken moglich aber hinsichtlich der Diatangaben* und der Urinuntersuchungen bei zuverlassigen Kranken auch zu Hause durchfuhr bar vor allem wenn sie diatetisch eingestellt sind

Die Beurteilung der Schwere der Stoffwechsellage ist die notwendige Voraus setzung fur die Behandlung ja bereits der erste Schritt dazu Sie ist selten gleich am ersten Tage moglich sondern meist erst nach einigen Tagen einer moglichst konstant gehaltenen Kost Wie diese im Einzelfalle zu wahlen ist wird bei der *Besprechung der Therapie naher geschildert werden*

Leichte Diabetiker sind dadurch gekennzeichnet daß sie keine Insulinzufuhr von außen notig haben weil sie bei einem Kh Gehalt der Kost von 150 g Kohlen hydrat und ausreichendem Caloriengehalt der Nahrung zucker und acidosefrei zu halten sind und dabei einen normalen oder nur minimal erhohten Blutzucker haben Bei den mittelschweren Fallen laßt sich eine so gunstige Stoffwechsellage nur mit kleinen Mengen Insulin bei den schweren nur mit sehr großen Mengen dieses Inkretes oder gar nicht herbeifuhren Entscheidend ist also die Frage der Insulinindikation Hier bestehen auch heute noch gewisse Differenzen in der Stellungnahme auf die spater noch im einzelnen einzugehen ist Im großen und ganzen durften aber die Ansichten fur die absolute Indil ation kaum wesentlich variieren Die allgemeine Auffassung geht dahin daß Insulin dann gegeben werden muß wenn bei einer Kost mit einem Gehalt von ca 100 g Kohlenhydraten genugender Eiweißmenge und einem den Bedarf deckenden Caloriengehalt keine Zucker und Acidosefreiheit und kein normaler Blutzucl er zu erzielen ist oder wenn gleichzeitig Komplikationen bestehen Die strittigen relativen Indikationen scheiden dabei naturlich aus So scheint mir die Abgrenzung zwischen leichtem und mittelschwerem Diabetes ziemlich scharf wenn auch selbstverstandlich der subjektive Faktor bei der Indikationsstellung dabei weder ausgeschlossen werden kann noch soll Die Entscheidung ist meist sehr rasch nach Beginn der Beobach tung moglich und therapeutisch notwendig Auch die moderne Insulinersatztherapie laßt diese Einteilung unberuhrt da jene doch nur dazu dienen soll eine gewisse Menge notwendiger Insulineinheiten durch ahnlich wirksame Stoffe zu ersetzen

Die Abgrenzung der mittelschweren und schweren Formen voneinander die wir angesichts der großen Zahl insulinbedurftiger Kranker ungern missen mochten ist naturlich etwas willkurlich Ohne weiteres als schwer anzusprechen sind die jenigen Falle bei denen es selbst mit sehr großen Mengen Insulin nicht gelingt die oben skizzierte Standardkost aufrecht zu erhalten ferner solche in denen der

Blutzucker morgens nüchtern durch über den Tag verteilte Insulindosen nicht auf normale Werte herabzudrücken ist. Es empfiehlt sich aber, über solche Gruppen von Kranken hinaus den Kreis der als schwer zu betrachtenden Fälle zu erweitern. Ich möchte daher vorschlagen, von der schweren Form dann zu reden, wenn der Insulinbedarf bei der Dauerbehandlung mehr als eine Einheit pro 1 kg Normalgewicht beträgt. Gewiß lassen sich gegen die Verwendung des bei Zuckerkranken oft verschieden zusammengesetzten Körpergewichts Bedenken geltend machen, aber die Beziehung ist klar und einfach. Natürlich kann sie auch durch andere ersetzt werden oder es wird der Grenzwert des Insulinbedarfs höher oder niedriger angesetzt.

Dies hier vorgeschlagene Einteilungsprinzip hat wie alle derartigen Klassifizierungen Nachteile, aber ich halte es für einen Vorteil, daß dabei die Pathogenese und die gesamte Stoffwechsellage und nicht einseitig ein einzelnes führendes Symptom zur Grundlage genommen wird und daß ferner den praktischen Bedürfnissen in sehr einfacher Weise Rechnung getragen wird.

Auch DOHAN u. LUKENS halten den Insulinbedarf für den zur Zeit besten Maßstab zur Einteilung und Beurteilung des D. m. Der gleichen Ansicht sind auch JOSLIN u. seine Mitarb. in der neuesten Auflage ihrer Diabetesmonographie (Z) (1952). Von ihnen wird eine leichte Form der Erkrankung dann angenommen, wenn bei 150 g Kh ohne Insulin oder 200 g Kh mit 10 E Insulin der Kh-Stoffwechsel normalisiert ist, eine mittelschwere bei einer Toleranz von 100 g Kh ohne Insulin und eine schwere bei Zuckerfreiheit unter 60 g ohne Insulin oder einem Insulinbedarf von 50 E und mehr bei Zufuhren von 100 g Kh.

Die Charakterisierung der einzelnen Formen scheint mir etwas kompliziert und willkürlich, aber das Prinzip ist natürlich das gleiche wie bei meinem Vorschlage.

Ob ein latenter D. m. manifest wird, ist außerordentlich schwer vorauszusagen, da eine solche Entwicklung von zu viel verschiedenen Faktoren abhängt. In erster Linie steht hier die Überernährung, in zweiter Linie rangieren Infektionen und Traumen oder sonstige Krankheiten, in dritter Linie eine allgemeine körperliche und seelische Überlastung des Gesamtorganismus.

Die *leichte D. m.* macht vor allem bei robusten und sonst gesunden Menschen oft keinerlei Beschwerden und Beeinträchtigungen der Leistungsfähigkeit.

Meist sind aber welche vorhanden und in den mittelschweren und schweren Fällen fehlen sie fast nie. Es sind vor allem 4 Symptome, die sich nach JOSLIN u. Mitarb. an einem enorm großen Krankengut in folgender Häufigkeit einstellen: Polyurie in 73%, Polydipsie in 67%, Mattigkeit in 64%, Polyphagie in 45%. Von weiteren Erscheinungen seien erwähnt Hauterkrankungen in 31%, Gewichtsabnahme in 27% und Potenzstörungen beim Manne in etwa 20—25%. Selbst bei schweren Formen können sie ganz fehlen, wie mir Beobachtungen an einem sehr kräftigen spanischen Infanterieoberst zeigten, der trotz einer schweren Form der Erkrankung, die nur zeitweise und meist unvollständig behandelt wurde, keine nennenswerten Beschwerden hatte und viele Jahre vollen Frontdienst in mehreren Kriegen tat und sich dabei besonders auszeichnete. Selbst die zeitweise vorhandene Ketonurie war für ihn kein Handicap. Das ist allerdings eine besonders große Ausnahme, denn gerade gegenüber diesem Symptome sind die meisten Kranken außerordentlich empfindlich und viele haben ein sicheres Gefühl dafür, ob dieser Zustand bei ihnen vorliegt.

Das gleiche gilt auch für die Glykosurie und eine Blutzuckersteigerung in ganz leichten Fällen bei vegetativ labilen Menschen, besonders Frauen. Trockene Lippen, Pruritus, Ekzeme, Kopfdruck und Verstopfung sind ihnen einzige aber untrügliche Zeichen, daß der Kh-Stoffwechsel nicht in Ordnung ist.

Zu bedenken ist immer, daß Hyperglykämien auch ohne Glykosurie besonders bei älteren Menschen vorkommen können (MCCULLAGH u. Mitarb.).

Im allgemeinen verrät sich der *schwere Diabetes* klinisch durch das stürmische Einsetzen der Symptome wie Polydipsie, Polyphagie, Gewichtsabnahme und allgemeine Erschöpfung. Stoffwechselpathologisch ist schon das voll entwickelte Bild der schweren Zuckerkrankheit da, selbst wenn anscheinend nur wenige Tage oder Wochen seit den ersten Erscheinungen verflossen sind. In vielen Fällen war gleichwohl ein leichteres Vorstadium vorausgegangen, wenn es auch selten gefaßt werden kann. Besonders stürmische Verlaufsformen sahen wir im Kriege und v. NOORDEN hat sie mit Recht auf die unerhörten Anforderungen des Krieges auf körperlichem und seelischem Gebiete zurückgeführt. Ebenso kann der kindliche Diabetes anscheinend von Anfang an sehr schwer verlaufen, aber auch hier ist oft mit Recht eingewandt worden, daß bei Kindern der Anfang ganz besonders leicht übersehen wird, da Kinder, vor allem wenn sie klein sind, wenig klagen, unklare Angaben machen und daß deshalb bei der Seltenheit der Erkrankung *in diesen Jahren* Harnuntersuchungen unterbleiben. Charakteristisch ist, daß die Stoffwechsellage beim kindlichen Diabetes eine viel labilere ist. Es äußert sich das einmal darin, daß einerseits Komplikationen und Begleitkrankheiten, vor allem Infektionen und Magendarmstörungen ganz anders deletär wirken als beim Erwachsenen, andererseits aber oft eine zeitweise ganz besonders gute Ansprechbarkeit auf die Behandlung, selbst eine isoliert diätetische, vorliegt. Diese letztere Tatsache darf aber nicht darüber hinwegtäuschen, daß der kindliche Diabetes in der Regel viel ernster zu beurteilen ist als das Vorkommen schwerer Formen bei Erwachsenen. In der Zeit vor der Entdeckung des Insulins wurde für die schwere Form nur eine Lebensdauer von 1½—2 Jahren (v. NOORDEN u. a.) geschätzt. Auch heute bleibt die ungünstigere Prognose bestehen, aber die Lebensdauer ist viel länger.

Charakteristisch für den schweren Diabetes ist nach der stoffwechselpathologischen Seite die Stärke und Hartnäckigkeit der Acidose. Der Hauptteil der subjektiven Beschwerden solcher Kranker dürfte nicht so sehr auf die Zuckerverluste wie auf die Bildung und Anhäufung der Ketonkörper zurückzuführen sein. Dafür spricht die Tatsache, daß manche Kranke, besonders solche mit einem sehr empfindlichen Nervensystem, ganz unabhängig vom Fehlen oder von der Stärke der Glykosurie in ihrem Gesamtbefinden einen fast untrüglichen Indicator für Zunahme oder Abnahme der Acidose besitzen. Fast wichtiger noch als die Stärke der Acidose ist für die Beurteilung ihre Beeinflußbarkeit durch die Therapie. Während in vielen Fällen bei einer relativ niedrigen Kohlenhydrattoleranz die Ketonurie schon verschwindet, bleibt sie in anderen in anscheinend weitgehender Unabhängigkeit von der *Kohlenhydratbilanz bestehen und kann noch* bei Werten von + 100—120 g mit oder ohne Insulin deutlich ausgesprochen sein und zu weiterer starker Erhöhung von Kohlenhydrat- oder Insulinzufuhr zwingen. Hier liegen zweifellose individuelle Eigentümlichkeiten vor, die sich auch beim Nichtdiabetiker im Hunger und bei starker Unterernährung oft geltend machen. Auch das Alter spielt eine gewisse Rolle. Der kindliche Organismus reagiert auf eine Störung seines Kohlenhydratstoffwechsels rascher, stärker und hartnäckiger mit einer Acidose als der Gesunde. Wenn eine hartnäckige Acidose, soweit sie sich nicht nur auf Spuren von Aceton bezieht, immer als Zeichen eines schweren Diabetes anzusehen ist, so darf sie in ihrer Bedeutung hinsichtlich des weiteren Verlaufes nicht überbewertet werden. Zunächst gibt es zweifellos, zumal heute, die Möglichkeit, auch solche Acidosen zu beseitigen, oft gelingt das sogar schon, wenn auch manchmal nur vorübergehend, auf diätetischem Wege. Daher schließt nicht jede Ketonurie das Vorliegen einer leichten Form aus. Andererseits können, wie viele frühere *Beobachtungen zeigen*, diätetisch irreparable Acetonurien viele Jahre bestehen, ohne daß die Krankheit ins Endstadium eintritt.

Literatur

AKERÉN Acta med scand (Stockh) 6? 14 (192?)
CONN, JOHNSTON and CONN Ann Int Med 24 487 (1946) — CRASSOUSIS M u P IOULIKAKOS Hypertonie und Diabetes Dtsch Arch klin Med 18? 110 (1941)
DOLAN F C and F D W LUKENS Endocrin 1 30 1?5 (1943)
JACOBS A u O FLOSSNER Nährstoff und Nährwertgehalt von Lebensmitteln bearb vom Statistischen Reichsamt in Verbindung mit dem Reichsgesundheitsamt H 11 der Ernährung Dresden Johann Ambrosius Barth 1943 — JIZZO J L Diurnal (3 hour) rhythm in diabetes mellitus I Diurnal variation in levels of glucose in blood and urine Proc Amer Diab Assoc 9 3? (1950)
KATSCH G Über die prädiabetische Phase der Zuckerkrankheit Dtsch med Wschr 1950 Nr 30 1331
MARAÑON G Prädiabetische Zustände Abh aus den Grenzgebieten der inneren Sekretion H 5 Budapest Leipzig Novak 19?7 — McCULLAGH and others J Amer Med Assoc 1?? 9?? (19?4)
PERCIVAL Lancet 19?? ??10
SCHALL Nahrungsmitteltabellen 15 Aufl Leipzig Johann Ambrosius Barth 1949 — STRIECK F Erfahrungen einer Diabetikerberatungsstelle Med Welt 19?? Nr 36

β) Das Coma diabeticum

Wir sind heute theoretisch in der Lage durch eine geeignete diätetische und hormonale Behandlung bei jedem Diabetiker das Koma zu verhindern Leider sieht es aber in der Praxis anders aus Es ist sicher daß unter der Insulintherapie die Häufigkeit des Koma bei normaler Ernährungslage und Insulinversorgung abgenommen hat Anders und auffallend widerspruchsvoll liegen die Verhältnisse bei schlechter Ernährung und Insulinversorgung wie sie in Deutschland in den letzten Kriegs und ersten Nachkriegsjahren vorlagen Während die meisten Beobachter abgesehen von 1945 über eine deutliche Abnahme berichteten befanden sich 1946 in der Leipziger Klinik (KNICK und HORSTMANN unter BÜRGER) 47% der eingelieferten Kranken im Koma Gegensatze die schwer zu deuten sind — Ursache des Komas sind außer der Schwere der Erkrankung und den genannten Faktoren unzweckmäßige Behandlung Unzuverlässigkeit der Kranken in der Befolgung der ärztlichen Vorschriften besonders hinsichtlich der Insulininjektionen und vor allem plötzliche Steigerungen des Insulinbedarfs durch Auftreten von Komplikationen insbesondere von Infektionen Die stoffwechselpathologische Seite des Komas wurde bereits besprochen (vgl Kapitel Acidose S 620) Das Koma ist die Steigerung der Acidose bis zur unmittelbaren Lebensbedrohung bzw Vernichtung klinisch charakterisiert als schwere Vergiftung Man unterscheidet dabei zweckmäßig vor allem aus Gründen der Prognose das Präkoma und das eigentliche Koma Unterscheidungsmerkmal ist dabei das Verhalten des Bewußtseins Im Präkoma bestehen schon ausgesprochene Vergiftungserscheinungen aber das Bewußtsein ist noch erhalten während das Koma selbst ganz der Bedeutung des griechischen Wortes (Κωμα = tiefer Schlaf) entsprechend gekennzeichnet ist durch die tiefe reaktionslose Benommenheit Beiden gemeinsam ist die eigentümliche Veränderung der Atmung Eine zunehmende Mattigkeit und Apathie bzw Depression geht dem Präkoma oft voraus doch können solche Prodrome auch ganz fehlen Charakteristisch ist die dann einsetzende sich verstärkende und in ungünstigen Fällen bis ans Ende andauernde Atemstörung Ganz unabhängig von körperlicher Arbeit Herz oder Lungenzustand schon in voller Ruhe vertieft und verlangsamt sich die Atmung KUSSMAUL der sie nach gewissen Vorläufern [Lit bei KUSSMAUL u FALTA (Z)] zuerst eingehend beschrieb und richtig deutete nannte sie die große Atmung Sie ist als Symptom für sich nicht pathognomonisch nur für den Diabetes sondern lediglich der Ausdruck und die Folge abnormer Erregungen des Atemzentrums Dabei ist es für den Effekt gleichgültig wodurch diese ausgelöst werden Fast alle Prozesse die anatomisch oder funktionell die

vegetativen Zentren in Mitleidenschaft ziehen können sich so äußern Das gilt für viele Vergiftungen schwere Gefäßveränderungen Zirkulationsstörungen und Blutungen vereinzelt auch Tumoren in der Nachbarschaft des *Atemzentrums* Weitere Komaformen sind das Coma hypoglycaemicum uraemicum hepaticum anaemicum carinomatosum hypochloraemicum infectiosum und bei schweren innersekretorischen Störungen Der Obstgeruch des Atems klärt meist die Differentialdiagnose aller in Betracht kommenden Zustände im Sinne des Coma diabeticum auf Vereinzelt sind dann noch Verwechslungen mit starker Hungeracidose die allen genannten Fällen sich superponieren kann möglich aber durch Harnuntersuchung natürlich sofort aufzuklären

Zur Differentialdiagnose in zweifelhaften Fällen hat KLEEBERG ein anscheinend recht zweckmäßiges Schnellverfahren beschrieben

Das Blut wird mit Trichloressigsäure entweißt und das Filtrat zur weiteren Untersuchung benutzt Bei Coma uraemicum sieht dieses oft fleischfarben aus und riecht etwas fäkulent Beim Erhitzen mit konz Salpetersäure tritt eine starke Gelbfärbung (Xanthoproteinreaktion) auf Beim diabetischen Coma färbt sich das Filtrat beim Kochen mit verd Kali oder Natronlauge gelbbraun und riecht nach Caramel Beim hypoglykämischen Koma fehlen diese Erscheinungen Beim hepatischen Koma besteht auch meist eine starke Xanthoproteinreaktion Es ist aber geruchlos und zeigt keine ausgesprochene Caramelisation

Eine absolute Zuverlässigkeit besitzen diese Proben natürlich nicht aber sie sind zur raschen Orientierung manchmal brauchbar

Große Schwierigkeiten kann selbst bei einem nachgewiesenen Diabetiker die Differentialdiagnose bereiten wenn der Urin keine Ketonkörper enthält wie BRIGGS sowie CHOUSSAT u Mitarb es beschrieben haben denn nicht jeder komatöse Zustand bei einem Diabetiker braucht entweder ein diabetisches oder eine hypoglykämisches Koma zu sein

Acetonkörper können ganz vereinzelt im Präkoma fehlen fast niemals aber der Zucker Jedes Präkoma in dem nicht therapeutisch vor allem mit genügenden Insulindosen eingegriffen wird geht unweigerlich ins echte eigentliche Koma über Nur durch Hunger und ganz große Alkalidosen gelang es früher vereinzelt einmal dies Schicksal abzuwenden Der Zeitraum zwischen dem ersten Auftreten der KUSSMAULschen Atmung und Beginn der Bewußtlosigkeit ist sehr verschieden lang er kann nur wenige Stunden bis zu mehreren Tagen umfassen je nachdem die Alkalireserve rascher oder langsamer sinkt Das gleiche gilt für die Bewußtseinsstörung Manche Kranke stürzen fast wie bei einer Narkose ins tiefe Koma hinein *meist werden aber die einzelnen Stadien der Bewußtseinstrübung* bis zur völligen Reaktionslosigkeit durchschritten Außer diesen Bewußtseinsstörungen ist das Nachlassen des Gewebsturgors für den Endzustand des Diabetes charakteristisch *Am besten lassen sich diese Erscheinungen am Auge* nachweisen Die Augäpfel werden hypotonisch wie KRAUSE 1904 feststellte und zwar offenbar in fast jedem Falle (KRAUSE HEINE HEPTEL EHRMANN u ESSER KOCHMANN u ROMER FD GRAFE ELSCHNIG u a Lit bei ED GRAFE u FALTA) Gewöhnlich ist das schon für die einfache Druckprüfung nachweisbar mit feineren Proben ist die Turgescenzabnahme oft schon im Präkoma zu finden Diese Erscheinung ist differentialdiagnostisch von besonderer Bedeutung da alle anderen Arten von Koma sie vermissen lassen (KRAUSE u HERTEL) nur die Hypoglykämie kann nach unseren Beobachtungen manchmal eine Ausnahme machen

Der Mechanismus dieses Vorganges im einzelnen ist noch ungeklärt Es handelt sich offenbar um ein kolloidchemisches Phänomen bei dem es durch Wasserabwanderung zu einer Glaskörperentquellung kommt (ED GRAFE)

Auf neurologischem Gebiete ist im Koma die Bewußtlosigkeit gewöhnlich das einzigste Symptom Manchmal finden sich aber auch Reflexanomalien (besonders

Bab nski und gesteigerte Patellarreflexe) und Zuckungen Haufiger s nd *Leuko cythosen* m t L nksverschiebung mit Werten b s zu 90 000 (JOSLIN u Mitarb) was den meist unbegrundeten Verdacht von e tr gen Komplikat o en nahelegen kann

Im Anfang bestehen manchmal e genart ge *abdom nale* Besch erden die d fferent ald agnost sche Schwier gke ten machen konnen Wenn s e a ch schon den alteren Klin kern wie z B KUSSMAUL (1874) und NAUNYN [S 279 (dort auch d e altere L t)] bekannt waren so s nd s e doch erst in neuerer Ze t e ngeh end stud ert worden (vgl vor allem d e monographische Darstellung von BERNING)

Gewohnl ch bestehen nur e n gewisses Druck nd Vollegefuhl in Leib besonders n der Magengeg e d manchmal m t Erbrechen oder Dur hfallen Es kann aber auch in seltenen Fallen zu ausgesprochenen manchmal sogar kolikart gen Sch ner zen in der Oberbauchgegend m t Bauchdeckenspannung klein m P l e und e ner deutl chen Fac es abdom nal s kommen wodurch der Verdacht einer Per ton t s oder anderer ernster abdominaler Proze se ent teht de durch die oft gle ch ze t g bestel nde Leukocythose m t L nksverschiebung noch verstarkt wird BOGER u WENDT haben d e en Zustand als Pseudoper ton t s d abet ca beze chnet Auch BEERDWOOD fand d esen Symptomenkomplex n 71% se ner prakomatosen oder komato en D abet ker e ne so hohe Zahl die nur zustand kommen kann enn auch d e le chte ten Beschwerden m t e ngerechnet werden Bei j gendlichen Krank n soll er haufiger se als be alteren (HEINKELE)

Auch d e Ch rurgen deren Hande manchmal solche Kranke zuerst geraten haben s ch m t solchen Fallen beschaft gt (EHRMANN u JACOBI USADEL A W FISCHER CREFELIUS BEA WOOD u a [L t bei BERNING])

Er kann zu Verwechslungen mit Ulcus Cholel th as s Cholecystit s Pan creat t s Append c t s Ileu Nephrol th a s s komn en d e sogar zu Laparo tom en f hren E ne sehr e drucksvolle e gen Beobachtung s als Be sp el m tgeteilt

19 kan ein Kranker mit de typ hen Anamne e ein s Ulc Pylo zu einem Ch urgen D e P n ge un ersu hun er ab au l e ne ho gradige Pyloru enose Erst wahrend der Vorb re un zur Operat on w rde d r Urin untersu ht der überras endenwe e große Men g n vo Z k r und Ace on en h t von denen der Kr nke an eb l n hts wuß e Ms h den la n ein S unden spä er sah war er bere ts t ef komato und h konn e hn m t 300 E In ul n e fur d m ge Z t enorme Do n t mel r r en

Vor allem BERNING (unter BERG) hat d esen e ge art gen Symptomkon plex a ch rontgenolo ch e ngeh end unt r ucht Er fan l be 13 z T auch autopt ch unt rs chten Kranl en l e er Art 11 n al e ne au ge procl ene Mage ekta d e er auf e ne zentrale Vagusla! n ng zuruckfuhrte la xper me telle Vagus l l n ng zu den gle chen B lder i fuhrt (I LEE KOENNECKE)

In gen Fall n l estand operat v und a topt l e ne I ankreaserkrankung (WA FIELD NÄGELI BERNING u a [L t bei BERNING])

Grob re anatom che Veranderu g s nd in Com a diabet cum rel t v sehr lte W r fanden s e unter Komasekt onen r ur 3mal

W rd be ler P eudoper ton t s d ab t ca sofort e ne energ sche Komatherap e e ngele tet s v rsch w nde l e Symptome sa t der Leukocytose gewohnl l i e n g n Stun len I t das n cht der Fall so st e ne Laparotom e me st n cht zu u n e! e ve l da f t i n er e ne ch e organ sche Kra khe t im Abdomen vorl gt

EKG Veränderungen s l im K n vor allem be alteren Leute auch ohne begl tende H rzerkrankung be hrieben worden (FAULKNER HAMILTON B DILLON DYER JO LIN u a) Meist handelt es sich u e n Depress o i des

ST Stucks *Verlangerung* von *QT* und Veranderungen der T Zacke Sofern solche Veranderungen nicht schon vorher bestanden haben verschwinden sie gewohnlich rasch nach Beseitigung des Koma

Ist im Koma einmal die vollige Reaktionslosigkeit da so steht der Tod vor der Tur Gelingt es nicht doch noch in diesem Stadium die Erscheinungen reversibel zu machen so dauert das Leben nur noch Stunden Nun beginnt auch be merkbar am kleinen frequenten Pulse der Kreislauf zu versagen oft nach dem Minutenvolumen des Herzens geschatzt ganz akut (LAUTER u BAUMANN) Die Atmung wird rasch und oberflachlich die Korpertemperatur sinkt ab um dann ante finem meist zu hyperpyretischen Werten wieder anzusteigen ein terminales Zeichen fur die Schadigung auch der warmeregulierenden Apparate In diesem Endabschnitt vermag auch starkste Massierung von Insulin und Herz mitteln nur noch ganz ausnahmsweise den Tod abzuwehren Niemals sah ich das gelingen wenn bereits der pramortale Fieberanstieg einsetzte

Nicht immer nimmt der nicht hormonal behandelte Diabetes im Endstadium diesen gleichen charakteristischen Verlauf Es gibt vereinzelt auch Falle in denen die große Atmung ganz und die Benommenheit bis fast zuletzt fehlen kann Schon FRERICHS hat sie gesehen und beschrieben und wohl mit Recht vom echten Koma abgetrennt Schwere kardiovasculare Erscheinungen mit Blutdruck senkungen und Kollapsen stehen im Vordergrund wahrend die Ketonurie nur angedeutet ist oder sogar vereinzelt ganz fehlen kann Daraus darf allerdings nicht geschlossen werden daß uberhaupt keine Acidose bestanden hat denn im Koma zumal wenn der Kreislauf darniederliegt konnen die Nieren so schwer geschadigt sein daß es zu einer Sperre fur die Ketonkorper kommen kann Meines Wissens ist in keinem durch den Diabetes selbst hervorgerufenen Todesfalle dieser Krankheit die Acidose bzw eine gewaltig erhohte Ketonamie vermißt worden Vielleicht besteht in den geschilderten Fallen aus unbekannten Grunden eine großere Empfindlichkeit der zentralen Regulationsapparate fur die Kreislauf organe wie fur das Atemzentrum und die Teile des Gehirns an deren Intaktheit das normale Bewußtsein geknupft ist Dieser Kollapstod der Diabetiker ist in den Kriegsjahren und den ersten Nachkriegsjahren aus vollig unbekannten Grunden besonders oft beobachtet worden in den letzten Jahren damals besonders nach dem ersten Weltkriege sogar anscheinend die Regel gewesen

Die *Prognose* des Koma ist durch das Insulin heute so grundlegend geandert daß dieser Ausgang kaum noch als der Endzustand der Krankheit betrachtet werden kann Dafur seien an dieser Stelle nur 2 Zahlen mitgeteilt im ubrigen wird auf das Kapitel Prognose verwiesen Nach der großen Mortalitatsstatistik uber 8384 Todesfalle von JOSLIN u Mitarb (1946 S 229) starben in den Jahren 1898 bis 1914 63 8% der Diabetiker im Koma dagegen 1944—1946 nur 3 1% 1945 nur 1 5% und in den letzten Jahren ist diese Zahl noch weiter unterschritten worden Weiteres Zahlenmaterial vgl Kapitel Prognose

Literatur

I *Zusammenfassende Darstellungen* (Z_{II})

BERTRAM F Pathogenese und Prognose des Coma diabeticum Erg inn Med 43 58 (1932) — BLOCH J Das Coma diabeticum In R BOLLERS Diabetes mellitus (Z) S 72 1950 — BOLLER R Das diabetische Coma In F BOLLERS Diabetes mellitus (Z) S 313 1950

ROOT H F Diabetic coma In E P JOSLIN u Mitarb Treatment of diabetes mellitus (Z) 9 Aufl S 341 1952 — ROOT H F and F G BRIGHAM Diabetic coma in the medical clinics of North America Philadelphia 1947 — ROOT H F and A MARBLE Diabetic coma In JOSLIN u Mitarb Treatment of diabetes mellitus 8 Aufl (Z) S 490 1946

II Einzelarbeiten

BEARWOOD J Amer Med Assoc 105 1168 (1935) — BERNING H Die Bauchsymptomatologie des diabetischen Komas Erg inn Med 5 58? (1939) — BOGER u WENDT Med Klin 1933 1 03 — BRIGGS P Il Labora Clin 31 1244 (1946) — CHOUSSAT S and J LEBON Alg med 50 444 (194?)

DILLON and DYER Ann Int Med 11 60 (1937)

FAULKNER and HAMILTON Amer Heart J 8 691 (1933) — FRERICHS Über den Diabetes Berlin 1884

GRAFE ED Erkrankungen der Augen In C v NOORDEN u S ISAAC (Z) S 319 19?7

HEINE Krankheiten des Auges im Zusammenhang mit der inneren Medizin und Kinderheilkunde Berlin Springer 19?6 — Dtsch med Wschr 1930 398 — HEINKELF Med Klin 1939 15 — HENNEMAN J Diabetic acidosis without ketonuria Lancet 195? ?07

JOSLIN E P J Med Res 6 306 (1901) — Diabetes New England J med 238 437 (1948)

KIFF Dtsch Arch klin Med 1?9 275 (1919) — KLEEBERG A simple and quick blood test for distinguishing between different forms of coma J Palest Jew Med Assoc 31 1 (1948) — KNICK B u W PORSTMANN Komerkrankungen bei Diabetes mellitus in der Nachkriegszeit Dtsch Z Verdgs usw Krkh 10 25 (1950) — KONNECKE Z exper Med ?8 585 (19??) — KRAUSE Verh 21 Kongr für Inn Med Verh S 439 1904 — KUSSMAUL Dtsch Arch klin Med 14 1 (1874)

LAUTER u BAUMANN Dtsch Arch klin Med 159 65 (19?8)

ROOT H F and BLOOR Amer Rev Tbc 39 714 (19?9) — ROOT H F J Amer Med Asso 1?7 ?7 (1945)

WARFIELD J Amer Med Assoc 89 6?4 (19?3) — WARNING LARSEN A Act med scand (Stockh) 136 Suppl ?34 3 6 (1940)

b) Komplikationen und Begleitkrankheiten

Der Verlauf eines Diabetes ist außerordentlich häufig kompliziert durch Veränderungen die z T mit dem Diabetes selbst zusammenhängen z T als Begleitkrankheiten sich hinzugesellen Es ist das bei einer Krankheit in der ganz generell in allen Geweben die Verarbeitung des wichtigsten Nahrungsstoffes des Fuel of live wie ihn MACLEOD genannt hat in mehr oder weniger schwerer Weise gestört ist leicht erklärlich Ein Teil der Schädigungen mag auch durch die Hyperglykämie bedingt sein die überall im Körper sich auswirkt Tatsächlich gibt es außer den akuten und chronischen Infekten kaum eine Krankheit mit einer so reichen und vielseitigen Symptomatologie Die herabgesetzte Vitalität leistet der Entwicklung anderer Krankheiten Vorschub und diese wieder können das Grundleiden in schwerster Weise beeinflussen Komplikationen und Begleitkrankheiten sind darum von besonderer Bedeutung weil sie heute in 95—98 die Todesursache der Zuckerkranken sind

Unter Komplikationen verstehen wir Krankheiten die entweder durch den D m bedingt oder wenigstens maßgebend durch ihn beeinflußt werden unter Begleitkrankheiten solche die mehr oder weniger zufällig von innen oder außen an ihn herantreten

α) Infektionskrankheiten

Neben den bösartigen Tumoren sind die Infektionskrankheiten die gefährlichsten Begleitleiden des D m Nach der großen Statistik über 8384 von JOSLIN u Mitarb (1946) sterben 7 4—13 6% der Zuckerkranken an akuten und 2 4—4 9% an chronischen Infekten (Tuberkulose) Nach der letzten großen Statistik über 12281 Todesfälle (195?) der gleichen Autoren waren die Zahlen für Todesfälle durch akute Infektionen 6 6 (1944—1951) —13 6 % für Tuberkulose 1 9 (1944—1951) — 4 9 % Auch der Morbidität nach sind beide weitaus die wichtigsten Begleitkrankheiten

Die Hauptursache dafür sind die zweifellos größere Infektneigung und herabgesetzte Resistenz der Zuckerkranken gegenüber Infekten Der diabetische

Organismus reagiert darauf meist mit einer Verschlechterung seines Kh-Stoffwechsels. Das ist ohne weiteres verständlich, da wir wissen, daß schon beim Gesunden durch Infektionen, besonders akute, oft der Kh-Umsatz leidet. WILLIAMS und DICK fanden bei 41% ihrer Kranken mit akuten Infektionskrankheiten eine Glykosurie, am häufigsten bei Influenza. Bei Blutzuckerbestimmungen oder Belastungsproben kommen noch höhere Werte heraus. Selbst ein harmloser Schnupfen kann in mittelschweren und schweren Fällen die Stoffwechsellage erheblich verschlechtern. Meist sind diese Störungen vorübergehender Art, aber sie können auch dauernd den Insulinbedarf steigern. Von der wichtigen Rolle der Infektionen bei der Manifestation eines D. m. war schon im Kapitel Ätiologie S. 590 die Rede.

Unter den *akuten Infekten* steht zwar nicht an Häufigkeit, wohl aber an Gefährlichkeit die *Pneumonie* an erster Stelle. Nach JOSLIN u. Mitarb. starben 4,2—7,7% der Diabetiker daran, wobei die niedrigste Zahl für die Jahre 1944—1946 gilt. In weitem Abstand erst folgen Sepsis, Erysipel und merkwürdigerweise Typhus, der auch beim Gesunden den Kh-Stoffwechsel mit am wenigsten alteriert.

Nicht in jedem Falle einer schweren Pneumonie kommt es zu einer Verschlimmerung, nicht einmal bei schweren Diabetikern.

Es kann sogar, wie ich es einmal als größte Rarität sah, der gegenteilige Effekt eintreten.

Eine Kranke mit sehr schwerem, fast insulinrefraktärem D. m. bekam eine schwere Bronchopneumonie mit langer dauernden hohen Temperaturen. Wir fürchteten schon, sie zu verlieren, aber überraschenderweise kam es zu einer eklatanten Besserung der Stoffwechsellage, indem 100 g Kh sogar ohne Insulin toleriert wurden. Einen ähnlichen Fall beschrieb UMBER (Zit.), allerdings war dieser nur mittelschwer und nicht insulinresistent.

Es ist schwer zu sagen, warum die Infektwirkung bei den einzelnen Zuckerkranken so verschieden sich auswirkt. Im ganzen ist die Reaktion um so ungünstiger, je schwerer beide Krankheiten sind. Auch das Fieber spielt eine Rolle, aber nur eine sekundäre, da auch fieberlose Infekte, wie ein leichter Schnupfen, das Grundleiden verschlimmern können. Zweifellos wirken auch konstitutionelle Einflüsse mit, ebenso wie beim Fieber. Kranke mit labilem Nervensystem, besonders Frauen, reagieren im allgemeinen ungünstiger, nicht nur auf Infekte, sondern überhaupt auf exogene Faktoren, als robuste Männer, die oft gar keine Einwirkung aufweisen.

Bei den selteneren günstigen Effekten muß man wohl annehmen, daß die Steigerungen der Verbrennungen durch den Infekt, ähnlich wie bei der Muskelarbeit, als Regel auch den Zuckerumsatz vermehren.

Wodurch ist nun die herabgesetzte Resistenz und die meist verschlechterte Abwehr des diabetischen Organismus bedingt?

Zunächst dachte man an eine Begünstigung des Bakterienwachstums durch den erhöhten Blutzucker, aber schon D. HANDMANN (unter MORAWITZ) zeigte, daß hier keine Differenzen zwischen Normalserum und Diabetikerserum vorliegen. Auch BAYNE und JONES leugnen den Einfluß der Hyperglykämie auf Entstehung und Ablauf von Infektionen bei Zuckerkranken.

Trotzdem scheint der erhöhte Blutzucker eine Rolle zu spielen. BUJWID, KAPLINSKI u. a. fanden, daß bei künstlich hyperglykämisch gemachten Tieren Infektionen leichter angehen und schwerer verlaufen als bei den nicht vorbehandelten Kontrollen.

Im Komplementgehalt, dem Hämolysintiter und in der Agglutininbildung bestehen anscheinend keine Differenzen gegenüber der Norm (HORSTER, dort auch eingehende Lit.). Hinsichtlich des Komplementes ist das allerdings von BAYER und FORM, hinsichtlich der Typhusagglutinine von MOEN und REIMANN sowie RICHARDSON bestritten worden. Die Serumbactericidie ist beim unbehandelten leichten und

beim schweren D. m. meist herabgesetzt oder ganz aufgehoben (RICHARDSON und KNOLLE). Die diabetischen Leukocyten phagocytieren schlechter als die normalen (HORSTER, KESTERMANN und VOIGT). Auch beim pankreasdiabetischen Hund läßt sich das für Staphylokokken nachweisen (HORSTER). Der opsonische Index ist meist erniedrigt (KESTERMANN und VOIGT u. a.).

Die schlechte Phagocytose der diabetischen Leukocyten spricht für deren Minderwertigkeit, wobei es unklar ist, wodurch sie bedingt ist. Jedenfalls aber erklärt sie auch zu ihrem Teil die leichtere Entstehung und den schwereren Verlauf von Infektionen bei Zuckerkranken.

Auf die Bekämpfung der Infektionskrankheiten kann hier nicht näher eingegangen werden. Dank der Sulfonamiden und der anderen modernen Antibiotica können wir den Kranken heute weit mehr helfen als noch vor 30 Jahren und manches Leben erhalten, das sonst verloren wäre.

Unter den *chronischen Infektionskrankheiten* steht die *Tuberkulose* an Häufigkeit und Bedeutung weitaus an erster Stelle [Neueste zusammenfassende Darstellungen bei ROOT (1946) und GRAFE (Z) (1948).] In den Jahren 1937—1946 fielen von den Patienten von JOSLIN u. Mitarb. 2,5% der Diabetiker dieser Begleitkrankheit zum Opfer. Mit dem Siegeszuge der modernen Chemotherapie der Tuberkulose dürfte diese Zahl wahrscheinlich eine erhebliche Abnahme erfahren haben, aber große umfassende Statistiken gerade über die neuesten Mittel liegen meines Wissens bisher noch nicht vor.

Vergleicht man die niedrige Zahl von 2,55% mit dem Prozentsatz von 5,5%, wie er sich aus der Gesamtmortalität im Altreich 1938 (unter 800000 Todesfällen 42400 Tuberkulose) ergibt, so muß man daraus schließen, daß die Todesquote an der Kombinationskrankheit anscheinend nicht höher ist als in der Gesamttodesstatistik.

Das geht auch aus einer Sektionsmaterialvergleichung von ROOT hervor. Bei 51705 Autopsien von Nichtdiabetikern wurde in 22,9%, bei 1121 Sektionen von Zuckerkranken in 28,4% eine aktive Tuberkulose gefunden. Die Ungleichheit des Zahlenmaterials, das im ersteren Falle um fast 50fach größer ist als im zweiten, gestattet wohl nur sehr bedingt Schlüsse. Merkwürdigerweise folgert ROOT aus diesen Zahlen, daß die Tuberkulose 2—3 mal häufiger als erwartet bei Zuckerkranken vorkommt, weil 2 Krankheiten in ihrer Kombination an sich seltener seien als jede für sich allein. Wie weit diese Schlußfolgerung nach der Wahrscheinlichkeitsrechnung berechtigt ist, entzieht sich meiner Beurteilung.

Hinsichtlich der *Morbidität* haben PFAFFENBERG und PICKMANN (1944) für den deutschen Raum eine allgemeine Tbc-Erkrankungsziffer von 2,28% der Gesamtbevölkerung gegenüber 5,8% der Diabetiker berechnet. Das sind Verhältniszahlen, die mit den ROOTschen Mortalitätsziffern gut übereinstimmen.

Trotz der auffallenden Differenz der statistischen Angaben möchte ich doch glauben, daß der Diabetiker vermehrt zu aktiver Tuberkulose neigt. Für pankreasdiabetische Hunde ist das durch STEINBACH u. Mitarb. experimentell bewiesen.

Die Kombination Diabetes und Tuberkulose ist schon seit AVICENNA (980—1027) bekannt.

Die Tuberkulose galt früher sogar als regelmäßige Begleitkrankheit des D. m. [Phthisurie sucrée von NICOLAS GUEUDEVILLE zit. bei BOLLER (Z) und BOUCHARDAT zit. bei ROOT (Z)].

Die Häufigkeit des Zusammentreffens beider Leiden hängt sehr erheblich vom sozialen Milieu ab, wie vor allem das große Zahlenmaterial von C. v. NOORDEN und ISAAC zeigen. Während in der III. Klasse 15,1% der Diabetiker tuberkulös waren, betrug die entsprechende Zahl für die Privatpatienten nur 5,5. Für

Wien gibt C v Noorden sogar 27% bei III Klassekranken an Juden scheinen besonders gefährdet C v Noorden rechnet für seine israelitische Klientel sogar mit 60%

Um einen Überblick über die Häufigkeit des Vorkommens von Tuberkulose bei D m zu gewinnen sind in Tab 86 die wichtigsten Statistiken soweit sie mindestens 400 klinische Fälle oder 100 Sektionen umfassen zusammengestellt

Tabelle 86 *Häufigkeit der Kombination Diabetes und Tuberkulose*
I Klinische Statistik (seit der Einführung der Insulinbehandlung)

Autoren	Anzahl der Diabetiker (Sektionen)	Tuberkulös Diabetiker		Bemerkungen
		Anzahl		
v Noorden u Isaac (1927)	—	—	5,5 15,1 27,0	Privatklientel Frankfurt a M allg Abteilung Frankfurt a M Wien (Material zum Teil aus der Vorinsulinzeit)
Rosenberg u Wolf (1927)	1000	40	4,0	zum Teil wohl auch Kranke aus der Vorinsulinzeit
Murphy u Moxon (1931)	82[illegible]	40	4,8	ländl Bevölkerung von Wisconsin
Fitz (1930)	1526	35	2,3	amerikanische Statistik
Banyai (1930)	8520	[illegible]	2,6	amerikanische Sammelstatistik
Lorenzen	851	[illegible]	5,5	dänisches Material
Delijannis Pftassis Boller (1932—1934)	1441	116	8,0	Material aus Wien
Wendel u Pecht (1931)	1073	43	4,02	Material von Detroit u Michigan
Wilder u Adams (1929)	1000	10	1,0	amerikanische Statistik
Pilgersdorfer (1938)	1208	71	5,8	Wiener Material
Kennedy	2500	41	1,64	amerikanische Statistik
Root u Bloor (1939)	15072	364	2,43	Material der Joslinschen Klinik in Boston
Benkert u Kestermann (1939)	8[illegible]2	30	3,4	Material der Marburger Klinik
Grafe u v Lilian Würzburger Klinik (194[illegible])	2000	68	3,35	Material der Würzburger Klinik (1926—1941)
Joslins Material (s Root u Dickson 195[illegible])	32148	886	2,8	New Deaconess Hospital u G Baker Klinik (1898—1951)
S Dillon u a (1953)	3167	261	8,4 davon [illegible]6 aktiv	Material aus 22 Diabetiker Kliniken und von 95 Privatärzten (Vergleichsmaterial 71767 nicht diabetischer Industriearbeiter mit 4,3% Tbc)
Reinwein Bartelheimer (1953)	1221	112	9,2	Mediz Klinik Kiel 1940—1950
C Kieth (1951)	600	—	6,0 davon 3,5 aktiv	Hamburg Langenhorn und Hamburg Harburg
V Vrhovac (1952)	2000	—	3	Zagreb (Jugoslawien)
Joslin (1937)	(3573)	183	5,1	Tod durch Tuberkulose
davon 1898—1922	(1160)	57	4,9	Tod durch Tuberkulose
davon 1923—1935	(2415)	1[illegible]6	[illegible]2	Tod durch Tuberkulose
Pfaffenberg u Rickmann (1944)	[illegible]00	—	9,4 (6,6)	Tbc Heilstätte Rathmannsdorf
Wayt u Rakower (1947)	1353	—	1,48	Jerusalem
Darn u Mitarb (1950)	1000	20	2,0	französisches Material (Toulouse)
Vorinsulinära im Durchschnitt			30—50 (20—60)	

Tabelle 86 (Fortsetzung)

II. Sektionsstatistik (zum Teil aus älterer Zeit)

Autoren	Anzahl der Diabetiker-Sek.	Tuberkulöse Diabetiker Anzahl	%	Bemerkungen
LUBARSCH u. PICK	(164)	40	0	33 Fälle kavernös, 7 Fälle produktiv
M. LABBÉ (1930)	(400)	—	4,3	Hôpital de la Pitié Paris
LYON (1930)	(150)	11	7,3	englisches Material
WARREN (1930)	(283)	13	4,6	Tod durch Tuberkulose
WARREN (1938)	(5[illegible]7)	17	3,[illegible]	
PAGEL u. HENKE (193[illegible])	(101)	8	[illegible]84	Material des Pathologischen Instituts Berlin aus den Jahren 1914—19[illegible]7 (davon 15 fortschreitende, 13 nicht fortschreitende Tuberkulosen)
VARTIAINEN (1934)	(166) (Nicht-diab. 166)	46 (bei Nicht-tbc.)	27,7 / 3,5	Finnland
E. T. BELL (19[illegible]0)	([illegible]14)		3,7	Pathologisches Institut der Universität Minnesota
NEGOI u. POY (1944)	(188[illegible])		3,3	Indische Sektionsstatistik
B. BERGER u. F. ZULEGER (19[illegible]1)		171	5,6	Wiener Großstadtmaterial 1945—1950

Weiteres statistisches Material findet sich bei PFAFFENBERG und RICKMANN sowie SCHLIACK und PFAFFENBERG (1955).

Die in der klinischen Statistik angeführten Prozentzahlen schwanken, wenn man von den hohen Werten von C. v. NOORDEN und ISAAC absieht, die zum größten Teil noch aus der Vorinsulinära stammen, in den weiten Grenzen von 1,0—9,4%. Bei der letzten Zahl ist allerdings zu bedenken, daß auch die ausgeheilten Tuberkulosen mitgerechnet wurden. Nur 6,6% waren behandlungsbedürftig. Der Durchschnitt des ganzen angeführten Zahlenmaterials für die aktive Tuberkulose liegt bei etwa 4%. So groß also dürfte etwa die Wahrscheinlichkeit für einen Zuckerkranken sein, eine Tuberkulose zu bekommen.

Noch größer ist die Streuung der Zahlen in den Sektionsstatistiken (zwischen 4,6 und 2[illegible],7%). Sie ist wohl im wesentlichen dadurch bedingt, daß ein Teil der Autoren wie JOSLIN, WARREN und LYON [Lit. bei POOR (Z)] nur die Fälle gerechnet haben, in denen die Zuckerkranken an Tuberkulose starben, die anderen Autoren dagegen *tuberkulöse Herde ganz unabhängig von der eigentlichen Todesursache*. Im ersteren Falle sind die Zahlen mit 4,6—7,3% niedrig und nicht wesentlich höher als in den klinischen Fällen, im letzten mit 23,5—2[illegible],7% mehrfach höher. In fast allen Statistiken stammt ein wechselnder Teil des Sektionsmaterials aus der Vorinsulinzeit.

Anders sehen die Statistiken aus, wenn sie von der Seite der Tuberkulose aufgestellt werden, d. h. also verzeichnen, wie oft Tuberkulöse an Diabetes erkranken. Die Zahl liegt hier mit 0,3—[illegible],8% viel niedriger. Unter 2[illegible]81 Phthisikern von MÜLLER (unter ULRICI) in der Heilstätte Osthavelland hatten nur 1,[illegible]% eine Zuckerkrankheit, von 1138 von GLOYNE (London) 1,4%. Weiteres Zahlenmaterial in der Monographie von GRAFE (1948).

Im allgemeinen ist das Zusammentreffen von Tbc. und Diabetes prognostisch sehr ungünstig, doch gibt es auch seltene Fälle, in denen eine sekundär auftretende Tbc. einen Diabetes erheblich bessert.

In der folgenden Krankengeschichte sei dafur ein eindrucksvolles selbst beobachtetes Beispiel gegeben

65 jähriger Mann O Th Rechtsanwalt Seit 1902 zuckerkrank viel behandelt meist keine strenge Diat stets Zuckerausscheidungen wechselnder Stärke Seit 1927 Entwicklung einer schweren doppelseitigen kavernösen Lungentuberkulose Vom 31 10 1928—6 2 19?9 in der Med Kl Wurzburg Außer der Tuberkulose auch ein Lebertumor (Cirrhose?) Bei voller Kost mit reichlichem Zuckergehalt anfangs 1 9% Harnzucker dann ohne Insulin fast stets völlig zuckerfrei bis zum Tode am 6 2 1929 nur ganz selten einmal im Anfang 0 1—maximal 0 3% Harnzucker Blutzucker zwischen 0 10—0 1?% nur einmal im Anfang 0 16?%

Autoptisch (Pathol Inst Wurzburg) doppelseitige kavernöse Phthise tuberkulose Peritonitis beginnende Lebercirrhose Wucherung der interlobulären Bindegewebssepten mit viel Hamosiderin Sklerose der Pankreasgefaße im Pankreas kein Fi en

Solche und ahnliche Beobachtungen haben LUNDBERG zu der Annahme veranlaßt daß im tuberkulosen Gewebe insulinahnliche Substanzen von ihm Parainsulin genannt gebildet werden konnen Seine Beweisfuhrung wirkt aber wenig uberzeugend Das gleiche gilt fur seine Tierversuche Die Hypothese von LUNDBERG ist daher auch ganz allgemein abgelehnt worden Bei den seltenen auffallenden Besserungen handelt es sich wahrscheinlich um die gleiche Erscheinung die manchmal auch in der Diabetesentwicklung bei akuten Infektionskrankheiten oder chronischer Osteomyelitis beobachtet wird und dort zu Anfang dieses Abschnittes besprochen wurde Vielfach sind die Besserungen auch nur vorubergehender Art meist weitgehend unabhangig von der Schwere der Tuberkulose manchmal auch des D m

In 80—85% der Zuckerkranken ist die Tbc die zweite Krankheit Manner werden haufiger betroffen als Frauen In unseren Fallen war der Prozentsatz 67 6% Manner zu 32 4% Frauen Es hangt das wohl mit der starkeren beruflichen Exposition der Manner zusammen Der Altersaufbau des Beginns der beiden Krankheiten ist der gleiche Der Kulminationspunkt ist das 6 Lebensjahrzehnt Gefährdet sind vor allem Diabetiker mit leptosomasthenischer Konstitution nach KRETSCHMER In PFAFFENBERGS Krankengut gehorten 46% dieser Gruppe an wahrend 9% Athletiker 11% Pykniker 5% Dysplastiker waren 29% ließen sich nicht naher rubrizieren H HILLEBRANDT behauptet (1955) sogar daß Diabetiker der ersten Gruppe viermal so haufig an Tbc erkranken als andere Gruppen Oft ist ein Koma vorausgegangen [BERTRAM (Z) JOSLIN (Z)]

Von JOSLINS komatosen Kranken bekamen 8% in den nachsten 3 Jahren eine Phthise Von den 364 Kranken von ROOT und BLOOR hatten etwa 20% ein Koma und 50% eine Acidose vor Auftreten des Lungenleidens gehabt

Von manchen Autoren ist behauptet worden daß der Bazillennachweis bei zuckerkranken Tuberkulosen in einem geringeren Prozentsatze gelingt als bei nichtdiabetischen Phthisikern gleicher Schwere des Lungenleidens Solche Fi eiFÄLLE sind mir auch bekannt Es sind aber wie auch JOSLIN u Mitarb angeben große Ausnahmen uber die es nicht lohnt sich den Kopf zu zerbrechen

Der *Beginn* der Tuberkulose ist gewohnlich schleichend (bei unseren Fallen in 70% in 23% bei den Kranken von PFAFFENBERG) Oft wird die Tuberkulose zu Anfang durch die subjektiven Symptome des D m verdeckt und nur zufallig entdeckt PFAFFENBERG gibt fur diese Tuberculosis inapperceptа (BRAUNING) sogar einen Hundertsatz von 63 an Es ist das fast die gleiche Zahl (58%) wie sie BRAUNING bei Nichtdiabetikern fand (Lit bei PFAFFENBERG)

ROOT (Z) u a behaupten demgegenuber der Beginn sei in der Regel sturmisch (insidious) und grippeartig Bei meinen Kranken konnte ich das nur in 24% PFAFFENBERG sogar nur in 12 5% feststellen Diese Zahlen sinken naturlich um so mehr ab je systematischer durch fortlaufende Rontgenkontrollen der Diabetiker wie sie dringend erforderlich sind die allerersten Anfange des Lungenleidens erfaßt werden

Auf den *Verlauf* der Lungentuberkulose bei Zuckerkranken im einzelnen kann hier nicht näher eingegangen werden (vgl darüber die zusammenfassenden neuen Darstellungen von PFAFFENBERG, VIETH, REPKE und BURCKHARDT) Er ist im allgemeinen der gleiche wie ohne die diabetische Komplikation doch seien ein paar Sonderheiten erwähnt die zum Teil für die Diabetikerphthise charakteristisch sind Bei den Formen der Tbc ist festzustellen daß die exsudativen mit 50—60% überwiegen und damit einen weit höheren Prozentsatz aufweisen als er bei nicht diabetischen Kranken angetroffen wird [Tabelle bei E GRAFE (Z)] Dafür sind die Fibrosen und die Frühinfiltrate seltener SOSMAN und STEIDEL beschrieben eine besondere Diabetikerphthise die dadurch charakterisiert ist daß Herde meist exsudativer Natur in den Mittelfeldern perihilär oder zentral entstehen und die Spitzen freilassen Meist bestehen hohe Temperaturen und nur ein geringfügiger physikalischer Befund Die Prognose ist meist ungünstig Während SOSMAN und STEIDEL diese Sonderform in fast der Hälfte ihrer Fälle (unter 45 21 mal) beobachteten kamen die meisten anderen Untersucher zu wesentlich niedrigeren Zahlen In dem Wiener Großstadtmaterial von BOLLER und PILGERSDORFER waren es 15,5—18,3% in meinem eigenen Krankengut nur 5,7% Man kann darüber streiten ob es berechtigt ist bei diesen Befunden von einer Sonderform der Diabetikerphthise zu sprechen Tatsächlich handelt es sich nur um gewöhnliche exsudative Prozesse an ungewöhnlicher Stelle Sie kommen dort auch bei Nichtzuckerkranken vor sind aber hier relativ selten

Es ist vorläufig noch unklar warum die Lokalisation bei Diabetikern gerade in dieser Stelle so viel häufiger als in der Norm erfolgt zumal Hiluslymphdrüsenschwellungen *und ältere Lungenparenchymherde fast immer fehlen* Vermutlich handelt es sich um exogene Neuinfektionen aber es bleibt noch dunkel warum sie gerade an dieser Stelle sich etablieren

Abweichungen von der Nichtdiabetikertuberkulose liegen auch insofern vor als gewisse Komplikationen wie exsudative Pleuritis Peritonitis Darmtuberkulose und Larynxbeteiligung bei Zuckerkranken seltener sind Es gilt das nicht nur für die Kranken aus der Vorinsulinära die meist im Koma starben ehe es zu den genannten Komplikationen kam sondern auch für unsere eigenen 68 Fälle die ausreichend mit Insulin behandelt wurden und mit ihrem Lungenleiden meist bis in das Endstadium vorrückten

Hinsichtlich der Larynxkomplikationen gehen die Angaben erheblich auseinander Während WASSMUND sie bei 18% seiner Kranken sah gibt FALTA nur 1% an Bei 15 Sektionen eigener Kranken wurden sie in 2 Fällen beobachtet

Über die Beziehungen der Schwere der Zuckerkrankheit zur Form und Schwere der Tuberkulose gibt folgende Tab 87 von M MÜLLER Auskunft

Tabelle 87 *Beziehungen zwischen Form und Schwere von Tuberkulose und Diabetes* (M MÜLLER)

	Gesamtzahl	Leichter Diabetes %	Mittelschwerer Diabetes %	Schwerer Diabetes %
Exsudative Tbc	32	[illegible] = 21,8	14 = 43,7	11 = 34,5
Exsudativ produktive Tbc	[illegible]8	13 = 10[illegible]	13 = 46,4	12 = 4[illegible],9
Exsudativ prod cirrh Tbc		7 = 31,8	9 = 40,9	6 = [illegible]7,3
Produktive Tbc	10	5 = [illegible]0,0	4 = 40,0	1 = 10,0
Produktiv cirrhotische Tbc	19	3 = 1[illegible]	10 = 5[illegible],6	6 = 31
Cirrhotische Tbc	1[illegible]	3 = [illegible]0,0	7 = 46,[illegible]	[illegible] = 33,3

Trotz des in den einzelnen Gruppen nicht großen Materials muß man aus dieser Zusammenstellung wohl folgern daß der leichte Diabetiker seltener als der schwere an Tbc erkrankt daß aber wenn er erkrankt alle Formen bei ihm vorkommen wenn auch bei den mittelschweren und schweren Graden des D m die schweren Formen der Lungenerkrankung weit überwiegen

Die Entwicklung und Ausbreitung der Tuberkulose kann von der Stoffwechsellage manchmal relativ unabhangig sein (BOLLER u a) indem bei leichten Fallen von D m der Lungenprozeß manchmal rasch und unaufhaltsam fortschreitet Andererseits kann es auch in schweren Diabetesfallen zu langeren Stillstanden ja sogar vereinzelt zu Remissionen des Lungenleidens kommen [KUTSCHERA AICHBERGEN (Z) u a]

Solche Regellosigkeit erschwert naturlich die prognostische Beurteilung erheblich Im allgemeinen verschlechtert eine sekundar hinzutretende Tuberkulose die Stoffwechsellage des Zuckerkranken was sich in einem Absinken der Toleranz und einer Steigerung des Insulinbedarfs zu erkennen gibt Vor allem gilt das fur die exsudativen Formen am wenigsten fur die cirrhotischen

Sehr bemerkenswert und recht ungewohnlich sind bei Tuberkulosen meist der schweren Art Schwankungen in der Stoffwechsellage Sie werden in der bisherigen Literatur entweder gar nicht oder nur ganz nebenbei erwahnt

Die folgende Abb 60 gibt fur diese eigenartigen Verhaltnissen ein gutes Beispiel

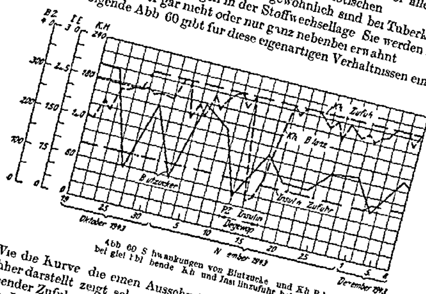


Abb 60 Schwankungen von Blutzucker und Kh Bilanz bei gleichbleibender Kh und Insulinzufuhr bei Tuberkulose

Wie die Kurve die einen Ausschnitt einer langeren Behandlungszeit vor und nachher darstellt zeigt schwankt im Laufe von etwa 2 Monaten bei vollig gleichbleibender Zufuhr von 200 g Kh und 80 Einheiten Insulin der Blutzucker in meist jahen Linien zwischen 330 mg % und 100 mg % ohne daß Temperatur oder Lungenbefund oder besondere Umwelteinflusse dafur eine Erklarung boten

Ich mochte annehmen daß hier Schwankungen in der Immunitatslage des Organismus zugrunde liegen ohne es allerdings beweisen zu konnen was in exakter Form meist sehr schwierig ist

In manchen Fallen kann es durch einen neuen Schub der Erkrankung oder durch eine sonstige Komplikation zu einer schweren Insulinresistenz kommen Meist ist sie vorubergehend aber manchmal bleibt sie bestehen Ob sie durch eine bleibende Infektschadigung des Inselapparates oder durch gesteigerte Gegenregulation bedingt ist laßt sich schwer entscheiden

Fur die *Therapie* ist Grundsatz beide Krankheiten so zu behandeln als war nur eine von ihnen vorhanden Nur hinsichtlich der Calorien und Kh Zufuhr in der Diat sind Konzessionen an die Tuberkulose notwendig Der Bedarf an beiden liegt hoher JOSLIN empfiehlt 150—200 g Kh 75—90 g Eiweiß und so viel Fett daß die Kost 35—40 Cal pro kg enthalt Wir haben wie PILGERSDORF das Bestreben auf 200—250 g Kh hinaufzugehen falls zur Kompensation nicht eine zu große Insulinmenge erforderlich ist

Andere Autoren wie FOLEY, ANDOSCA und SCHMIDT empfehlen neuerdings sogar 250—350 g.

Die Insulinmenge wird durch die Stoffwechsellage bestimmt, die in jedem Falle reguliert werden sollte. Die Gefahr der Blutungen, vor denen immer wieder Autoren, wie z. B. KAISER, Angst haben, ist minimal. Wir haben sie bei richtiger Dosierung nie beobachtet. Allerdings muß man Hypoglykämien, die anscheinend Tuberkulose schlechter vertragen als Nichttuberkulose, vermeiden. MORRIS und LOVE warnen neuerdings vor dem Protaminzuckerinsulin, weil das in ihm enthaltene artfremde Eiweiß auf die Dauer sowohl die Lungenkrankheit wie den D. m. ungünstig beeinflussen soll.

Ich habe derartige Erfahrungen ebensowenig gemacht wie JOSLIN u. Mitarb.

Die *Therapie der Tuberkulose* ist die gleiche wie sonst auch. Es bestehen auch keine Bedenken gegen chirurgische Eingriffe wie Pneumothorax, Strangdurchbrennungen, Phrenicusexhairese, Thoracoplastik oder Lobektomie. Erst recht können die zuckerkranken Phthisiker in den Genuß der Segnungen der modernen Chemotherapie mit Conteben (Tbc I 698), Pas (Paraaminosalicylsäure), Streptomycin, Neoteben, Isoniacid, Thio emicarb und ähnlichen Präparaten kommen. Die Dosierung braucht auch keine andere zu sein. Auf die Behandlung im einzelnen kann hier nicht eingegangen werden. (Vgl. darüber aus den letzten Jahren REPKE, VIETH, SCHEFFLER u. HEINSEN, PAULA, PFAFFENBERG u. a.)

Daß die *Prognose* der Kombinationskrankheit schlechter ist als diejenige der Einzelkrankheit, dürfte wohl keinem Zweifel unterliegen. Ältere Zahlen, besonders aus den Großstädten, sind besonders ungünstig. So verlor FALTA von 116 derartigen Kranken in einer Dekade 87,3%, während die Mortalität auf einer großen Tuberkulosestation des gleichen Ortes während der gleichen Zeit ohne D. m. 20,5% betrug.

Von unseren Kranken starben in 3 Jahren fast alle.

Über sehr viel günstigere Zahlen berichteten JOSLIN u. Mitarb. Danach überlebten die tuberkulösen Diabetiker den Beginn ihrer Krankheit mit Insulin um 8,9 Jahre, ohne Insulin [illegible],9 Jahre im Durchschnitt. Die höchste Zahl liegt nicht erheblich unter der Krankheitsdauer des nicht lungenkranken Diabetikers mit 14 Jahren.

Diese günstigen Zahlen stehen bisher isoliert da. Sie wurden gewonnen zu einer Zeit, in der die Chemotherapie der Tuberkulose noch ganz in ihren Anfängen steckte. Was diese für die Kombinationskrankheit leistet, ist heute noch nicht abzusehen, jedenfalls liegen meines Wissens bisher noch keine großen umfassenden Statistiken vor.

Sicher ist jedenfalls, daß die Prognose der Kombinationskrankheit in allererster Linie von der Vervollkommnung der Tuberkulosetherapie abhängt. Mit deren gewaltigen Fortschritten dürfte sie sich voraussichtlich in Zukunft weiter bessern.

Die *Lues* spielt unter den begleitenden Infektionskrankheiten des D. m. ebenso wie in der Ätiologie nur eine ganz untergeordnete Rolle. MCDANIEL-MARKS-JOSLIN geben einen Hundertsatz von 1,7% für ihre Kranken an. Besserungen des D. m. durch antiluetische Kuren sind anscheinend nie beobachtet worden (Lit. bei MCDANIEL, MARKS, JOSLIN). Das gilt auch für das gewaltige Krankengut von JOSLIN u. Mitarb.

Literatur

I. Zusammenfassende Darstellungen (Z).

BOUCOT, K. R., u. a.: Tuberculosis among diabetics. Amer. Rev. Tbc. 65, 1 (19[illegible]).

GRAFE, E.: Der Stoffwechsel bei der Tuberkulose. In: Tuberkulose, herausgeg. von H. BRAEUNING, Bd. I, S. 54. Stuttgart: Georg Thieme 1943. — Diabetes und Tuberkulose. Stuttgart: Georg Thieme 1948.

KUTSCHERA AICHBERGEN H Die Tuberkulose in Diabetes mellitus herausg von P BOLLER S 440 Wien u Innsbruck Urban & Schwarzenberg 1950
MARBLE A Infections in diabetes in JOSLIN u Mitarb (Z_I) 9 Aufl S 456 1952
ROOT H F Tuberculosis in treatment of diabetes mellitus von JOSLIN u Mitarb (Z) S 634 (1946), 9 Aufl S 547 (1952)

II Einzelarbeiten

BANYAI A L Amer Rev Tbc 24 650 (1931) — BANYAI A L and CADDEN Arch Int Med 74 445 (1944) — BARACH Arch Int Med 39 636 (1927) — BARTELHEIMER, H Pathogenetische und klinische Diabetesfragen Klin Wschr 1953 343 — BAYER u FORM D med Wschr 1938 (1956) — BAYNE JONES Bull New York Acad Med 12 2 8 (1936) — BERTRAM F Med Welt 1936 Nr 30 u 32 — Zur Behandlung tuberkuloser Diabetiker Z Tbk 78 13 (1937) — BOLLER Beitr Klin Tbk 85 173 (1934) — BUJWID Zbl Bakter 4 577 (1888) — BURKHARDT L Beziehungen zwischen Diabetes und Tuberkulose vom pathologisch anatomischen Gesichtspunkt Erg Tuberkuloseforsch 11 271 (1952)
FOLEY and ANDOSCA Med Clin N Amer 28 499 (1944)
GLOYNE Brit Med J 1938 163 — GRAFE E Zur Beurteilung des Zusammenhangs von Stoffwechselkrankheiten mit Unfall und Kriegsbeschädigungen Munch med Wschr 1953 Nr 15 448 — GRAFE E u O v LILIAN Zur Kombination von Diabetes und Tuberkulose Dtsch Arch Klin Med 193 170 (1948)
HANDMANN E Dtsch Arch klin Med 102 1 (1911) — HILLEBRANDT A Beitr klin Tbk 113 42 (1955) — HORSTER H Untersuchungen uber das Zustandekommen einer verminderten Widerstandsfähigkeit gegen Infektionen bei Krankheiten Habil schr Wurzburg 1933 — Untersuchungen uber die durch Krankheiten hervorgerufene Änderung der Disposition fur Infektion bzw Erkrankung nach Infektion Dtsch Arch klin Med 176 507 (1934)
KAISER Z Tbk 76 103 (1936) — KARLINSKI Zbl Bakter 4 580 (1888) — KESTERMANN u VOIGT Dtsch Arch klin Med 185 258 (1939) 186 165 (1940) — KLEE Dtsch med Wschr 1952 573 — KNICK B Wandlungen von Art und Haufigkeit der Komplikationen bei Diabetes mellitus und okonomische Diabetesbehandlung Klinische Beobachtungen aus den Jahren 1933—1949 Dtsch med Wschr 1951 202 — KNOLLE Die Serum bactericidie bei Diabetes mellitus Diss Marburg 1935
LUNDBERG E Act med scand (Stockh) 62 (1924)
MARCHAL DE CALOI Recherches sur les accidents diabétiques Paris 1864 — MC DANIEL, MARKS and JOSLIN Arch Int Med 66 1011 (1940) — MOEN and REIMANN Arch Int Med 57 789 (1933) — MORRIS A and P A LOVE The management of diabetes complicated by tuberculosis N Y State J Med 48 1613 (1948) — MULLER E M Über die Beziehungen des Diabetes mellitus zur Lungen und insonderheit zur Darmtuberkulose Z Tbk 80 (1938) — MURPHY F W and G F MOXON Amer J Med Sci 18 301 (1931)
NEOGO and ROY J Indian Med Assoc 13 9 (1944) Ref bei ROOT (Z_II) S 548
PAGEL J L u F HENKE Handbuch der speziellen Anatomie und Histologie Bd 3/II S 464 1932 — PAULI W Diabetische Stoffwechsel störung unter Thiosemicarb und Isoniazidbehandlung Munch med Wschr 1953 1180 — PFAFFENBERG P u L RICKMANN Diabetes mellitus und Lungentuberkulose Z inn Med 2 288 (1947) — PFAFFENBERG R Über den Beginn der Tuberkulose bei Diabetikern Z Tbk 94 ...3 (1950) — PFAFFENBERG P u H JAHLER Z Tbk 95 134 (1951) — PFAFFENBERG R u J FROELICH Über einige Gestaltungsfaktoren bei Diabetikertuberkulose Wiss Z Univ Greifswald 1 4, Math naturwiss R Nr 3,6 141 (1952) — PILGERSDORFER W Wien Arch inn Med 3? 7 (1938) — POULSEN Acta med scand (Stockh) 123 407 (1946)
REPKE K Beobachtungen am Kohlenhydratstoffwechsel unter TBI Behandlung Z klin Med 148 152 (1951) — RICHARDSON R Clin Investig 12 1143 (1933) und 14 389 (1935) — ROOT H F The association of diabetes and tuberculosis New England J Med 210 No 1—4 (1934) — ROOT H F and W R BLOOR Diabetes and pulmonary tuberculosis Amer Rev Tbc 39 714 (1939) — ROSENBERG M u G WOLF Klin Wschr 1927 Nr 936
SCHEFFLER H u H A HEISSEN Neotebentherapie bei tuberkulosen Diabetikern Dtsch med Wschr 1953 590 — SCHLIACK V u P PFAFFENBERG Med Mschr 9 957 (19) — SCHMIDT N Optimale Kohlenhydratbilanz bei tuberkulosekranken Diabetikern Tuberkulosearzt 3 133 (1949) — SOSMAN C and J H STEIDEL Amer Roentgenol 1? 6? (1927) — STEINBACH KLEIN and DESCOWITZ Amer Rev Tbc 3? 6? (1936)
VIERT G Beitrag zur Kombination krankheit Diabetes mellitus und Tuberkulose Beitr Klin Tbk 104 436 (1951) — Chemotherapie bei tuberkulösen Diabetikern Dtsch med Wschr 1952 4?5
WASSMUND H Beitr Klin Tbk 67 562 (192) — WILDER R M and ADAMS Mayo Clin Bull 4 192 (1929) — WILLIAMS and DICK Arch Int Med 50 801 (1932)

β) Hautkrankheiten

Beschwerden oder krankhafte Erscheinungen von seiten der Haut finden sich bei Zuckerkranken in etwa 25% der Falle ausgesprochene Hautkrankheiten in 12—15% (GREENWOOD unter JOSLIN) Das sind weit hohere Zahlen als bei Nichtdiabetikern SCHNEEWEISS und GASSMANN zahlten kurzlich (1936) unter 4100 Diabetikern 186 Kranke mit Hautleiden 103 litten an Pyodermien 39 an Ulcus cruris 22 an Ekzem 16 an Toxicodermien

Die Haut von Zuckerkranken kann in doppelter Weise erkranken ohne und mit Infekt In die erste Gruppe gehoren vor allem der *Pruritus* abnorme Trockenhaut und Fettarmut der Haut urticarielle Zustande und gewisse Verfarbungen Es handelt sich dabei zum Teil um unkomplizierte Folgen der Stoffwechselstorungen in der Haut deren Zuckergehalt durchschnittlich 144 mg % gegenuber 56 mg % in der Norm betragt (TRIMBLE und CAREY) Welches diabetische Symptom dabei den Ausschlag gibt laßt sich nicht entscheiden Sichere Abhangigkeiten von der Hohe des Blutzuckers oder der Schwere des Krankheitsbildes sonst bestehen nicht da wir schon gewis e Storungen in ganz leichten Fallen sehen Somit scheint die vorlaufig nicht weiter aufspaltbare individuelle Peaktionsweise des Hautorgans vielleicht auch ein besonders hoher Hautzucker zum Teil wohl auch das Nervensystem die entscheidende Rolle zu spielen Am haufigsten ist der Pruritus den v NOORDEN (Z) bei mehr als 20% seiner Kranken fand Gewohnlich ist er auf gewisse Korperpartien lokalisiert selten generalisiert wie beim Ikterus oder dem senilen Pruritus Am haufigsten betroffen sind die Gegenden in denen die Haut ihre physiologi chen Aufgaben nur unter er chwerten Bedingungen erfullen kann d h dort wo Hauttaschen vorliegen oder Hautoberflachen einander zugekehrt sind wie an den außeren Genitalien an den Brusten in den Schenkelbeugen und Achselhohlen Beim genitalen Hautpruritus der Frau liegt in vielen Fallen eine Kombination mit Sekundarinfektionen vor da die Benetzung der Schleimhaute und Haut mit Zucker einen sehr guten Nahrboden vor allem fur Fadenpilze abgibt Solange der Juckreiz die Kranken nicht zu torichten Abwehrmaßnahmen wie Kratzen Reiben usw veranlaßt und dadurch die Hautoberflache ladiert verschwindet er gewohnlich rasch mit der Zuckerfreiheit des Harns Lokal helfen Borsaureumschlage und 10 %ige Anaesthesin und 5%ige Chlorcalciumsalben eventuell unter Cocainzusatz (1—2 %)

Schwieriger liegen die Dinge wenn der Pruritus zur Dermatose wie z B Ekzem Intertrigo fuhrt oder ein lokaler Sekundarinfekt eine Pyodermie entsteht Merkwurdigerweise neigen die Pradilektionsstellen des Pruritus nur in geringem Maße zu schweren Infektionen wie Furunkulosen und Abscedierungen Nach GREENWOOD leiden 2 8 % der Diabetiker an Ekzem 2 4 % an Psoriasis 0 2% an seborrhoischer Dermatitis

Abgesehen von den genannten Hautaffektionen die nichts fur Diabetes Charakteristisches haben wenn sie auch hier gehauft und oft in komplizierter Form vorkommen gibt es in etwa 1 8% der Falle gewisse Hautveranderungen die zum Teil nur bei der Zuckerkrankheit auftreten die *Xanthose und das Xanthom* (*Zusammenfassendes bei* MONTGOMERY *u* ÖSTERBERG *sowie bei* THANNHAUSER *u* MAGENDANTZ) In beiden Fallen handelt es sich um gelbliche Verfarbungen der Haut Im Auslande (vgl z B JOSLIN) werden beide Veranderungen meist unter dem Namen Xanthom oder Xanthochromie zusammengefaßt Trotzdem scheint es mir richtig sie zu trennen was auch klinisch gut moglich erscheint Bei der Xanthosis diabetica di C v NOORDEN 1904 zuerst beschrieb und taufte handelt es sich um eine auffallend leuchtende fast kanariengelbe Verfarbung der Haut vor allem an der Innenflache der Hande und Fuß seltener im Gesicht Der betreffende Farbstoff ist *Lutein* (und Xanthophyll) Er entsteht nicht in der Haut sondern wird

dort nur im Rete malpighi und verhornten Schichten der Haut abgelagert denn er ist auch im Serum nachweisbar Es besteht eine Analogie zu gewissen Verfärbungen des Serums wie sie bei Kindern nach Aufnahme gewisser carotinhaltiger Gemüse besonders von Mohrrüben vereinzelt auftreten und vor allem in Kriegszeiten beobachtet wurden Beim Diabetiker *kommt diese Entstehungsquelle auch* in Betracht doch ist es möglich daß hier auch eine intermediäre Stoffwechselstörung wahrscheinlich im Fettumsatz vorliegt Dafür spricht auch die Tatsache daß im allgemeinen nur schwere Formen der Zuckerkrankheit mit dieser Anomalie einhergehen und daß letztere mit der Besserung der Stoffwechsellage vor allem unter Insulinwirkung sehr rasch verschwinden kann Auch ist die Aufnahme von carotinhaltigen Nahrungsmitteln durchaus nicht notwendige Voraussetzung für diese Anomalie Einmal sah ich eine Xanthose auch bei einer sehr schweren dauernd und zwar erfolgreich mit Insulin behandelten Kranken ohne besonders carotinhaltige Nahrungsmittel

Während die Xanthose etwa in 1%—1 5% der Fälle von Diabetes vorkommt ist das Xanthom zum Teil auch Xanthelasma genannt eine Rarität allerersten Ranges Selbst ein Mann von der ungeheuren Erfahrung eines C v Noorden *(über 27000 Fälle) sah die Veränderung nur viermal* Joslin u *Mitarb in ihrem* noch größeren Krankengut 15 mal Major sammelte bis 1924 74 Fälle und beschrieb 3 eigene Es handelt sich hier nicht um eine diffuse Verfärbung sondern um fleckweises Auftreten von gelblichen Knötchen mit rotem Hof unter Bevorzugung der Handflächen Da die Knötchen aus Cholesterinestern (Pringsheim) bestehen und immer mit einer starken Hypercholesterinämie einhergehen (bis über 1000 mg % nach Potmann) ist wohl hier eine Störung des Lipoidstoffwechsels sicher wenn auch Genese und Mechanismus der Störung im einzelnen noch völlig im Dunkeln liegen Thannhauser denkt an eine zweite Krankheit auch in Abhängigkeit von Pankreas Wynhausen sah Xanthome auch bei Pankreatitis ohne D m Praktisch ist das Xanthom ohne Bedeutung da es auf antidiabetische Behandlung verschwindet

Während die bisher geschilderten Hautstörungen zwar manchmal Beschwerden machen können aber harmlos sind ist die zweite Gruppe der Anomalien das *Auftreten von Infektionen der Haut* mit Streptokokken und *vor allem mit Staphylo*kokken viel ernster zu nehmen Es handelt sich dabei um *Pyodermien* Furunkulosen (1 4%) Karbunkel und Abscеßbildungen (0 6%) die vor allem an den freien aber dem Druck ausgesetzten Oberflächen der Haut am Nacken am Gesäß an den Dorsalflächen der Arme auftreten Oft gelangen die Staphylokokken durch kleine Hautragaden ins Unterhautzellgewebe wo sie bei der herabgesetzten Gewebsresistenz einen guten Nährboden finden und zu Phlegmonen führen können Besonders ungünstig sind die Kombinationen mit echtem Erysipel (0 4%) da hier leicht tiefe Infiltrationen und Übergänge in allgemeine oft tödliche Sepsis entstehen können *Williams behauptet neuerdings daß pyogene Hauterkrankungen* bei D m nicht häufiger sind als sonst aber das dürfte kaum zutreffen Mortalität ist nach Duncan (Z) 20%

Die lokale *Behandlung* ist die gleiche wie bei jeder derartigen Pyodermie Von *neueren Mitteln seien Jod oder Ichtyolpinselungen sowie Röntgen* und Kurzwellenbestrahlungen genannt Bowen empfiehlt Einsalbungen mit 4% Borschwefelkarbolsalbe Mit Incisionen sollte man zurückhaltend sein bis Fieber und Fluktuation eingetreten sind [Falta (Z)] Eine einmal aufgetretene Allgemeininfektion läßt sich in der Regel auch durch Insulin nicht mehr eindämmen und die Kranken gehen manchmal sogar bei günstigster Stoffwechsellage an der Sepsis zugrunde

Weiter seien noch 2 Hautaffektionen erwähnt von denen die eine durch Pilze die andere vielleicht auch durch besondere Erreger bedingt ist wie Epidermophytosis und die Necrobiosis lipoidica

Die *Epidermophytose* ist vielleicht die beim Diabetiker weitest verbreitete Hautaffektion. GREENWOOD fand sie bei JOSLINs Kranken in 40% aller Fälle. Es handelt sich um eine fungöse Erkrankung der Zehen, besonders in den Zwischenräumen zwischen ihnen und an der Oberfläche, manchmal mit Fissuren. Sie ist nicht charakteristisch für Diabetes, sondern findet sich in 67% auch bei gesunden Studenten (HULSEY u. JORDAN). Was sie für den Diabetiker gefährlich macht, ist die Tatsache, daß in fast allen Fällen Staphylokokken nachgewiesen werden konnten. Durch die Fissuren können diese ins Blut eintreten und eine Osteomyelitis oder andere Eiterherde hervorrufen. Glücklicherweise ist das allerdings sehr selten.

Für die Behandlung sind größte Reinlichkeit, Borsäurebäder oder Bäder mit Kaliumpermanganat (1 : 4000) oder 1% Aluminiumacetat und Kompressen am zweckmäßigsten. Als Puder empfiehlt sich eine Mischung von Acid. salicyl., Acid. benz. aa 2,0, Talcum 100.

Im Gegensatz zur Epidermophytosis ist die *Necrobiosis lipoidica* eine außerordentlich seltene Erkrankung. Sie wurde unabhängig voneinander 1928 von OPPENHEIM und 1932 von URBACH zuerst beschrieben (Lit. und eigene Fälle bei LAYMANN u. FISCHER 1948). P. WHITE fand in JOSLINs großem Material 25 derartige Fälle. Betroffen sind vor allem jugendliche Diabetiker, vorwiegend (18 : 7) weiblichen Geschlechts. Es handelt sich um erhabene rote Kugeln von 1—3 mm Durchmesser meist an Unterschenkeln und Knöcheln, vereinzelt aber auch an den Armen und am Abdomen. Sie enthalten stets reichlich Lipoide im degenerierten Bindegewebe.

Anfangs wurden sie für Tuberculide, später für symbiotische Infektionen gehalten. Beides scheint nicht richtig zu sein. Die Genese ist vorläufig unklar. JOSLIN u. Mitarb. (Z) denken an endarteriitische Prozesse. Die Veränderungen kommen ganz vereinzelt auch bei Nichtdiabetikern vor.

Es bestehen gewisse Ähnlichkeiten mit dem auch sehr seltenen Granuloma annulare, doch sind nach LAYMAN u. FISCHER histologische Unterschiede vorhanden. Vor allem fehlen hier Lipoidablagerungen.

Schließlich beschrieben URBACH u. Mitarb. 1932 einen Hautdiabetes, d. h. stark erhöhte Hautzuckerwerte über den schon erwähnten Normalwert von 56 bis 59 mg% bei normalem Blutzucker. Niemals gehen die Zahlen auf die Höhe der letzteren oder darüber hinaus, so daß die Bezeichnung Hautdiabetes etwas irreführend ist. Symptome sind nach URBACH Pruritus, Furunkulose, Schweißdrüsenabscesse, Ekzem und Urticaria. Eine Lokalbehandlung ist meist erfolglos, dagegen heilen die Veränderungen auf Diäteinschränkung mit und ohne Insulin meist rasch ab. In manchen Fällen entwickelt sich hinterher ein echter D. m. mit Hyperglykämie und Glykosurie.

Über die Häufigkeit des Vorkommens dieser eigenartigen Anomalie liegen bisher noch keine größeren Erfahrungen vor. In vielen Fällen dürfte es sich wohl um einen noch latenten D. m. handeln. — Von der Insulinlipodystrophie der Haut wird später bei der Insulinbehandlung die Rede sein.

Literatur

I. *Zusammenfassende Darstellungen (7)*

MARBLE, A.: Disorders of the skin in diabetes. JOSLIN u. Mitarb. (7), 9. Aufl., S. .0. 19

ORMSBY and MONTGOMERY: Diseases of the skin. 7. Aufl. Philadelphia: Lea a. Febiger 1949.

SCHNEEWEISS, J. u. W. CASSMANN: Hauterkrankungen bei Diabetes mellitus unter besonderer Berücksichtigung der Pyodermien. Münch. med. Wschr. 19.. 640.

URBACH, E.: Skin Disease. Nutrition and metabolism. New York: Grune & Stratton 1946.

WHITE, P.: Disorders of the skin in diabetes. JOSLIN u. Mitarb. (Z), 8. Aufl., S. .86. 1946.

WIEDMANN, A.: Haut- und Geschlechtskrankheiten. In BOLLERs Diabetes mellitus (Z), S. 5.3ff. 1950.

II Einzelarbeiten

Bowen J J Hautaffektionen bei Stoffwechselanomalien J Amer Med Assoc 55 ?03 (1910) — Boston Med J 176 96 (1917)
Greenwood A W J Amer Med Assoc 89 774 (1927)
Hulsey and Jordan Amer J Med Sci 169 267 (1925)
Layman C W and J Fisher Necrobiosis lipoidica (diabeticorum ?) A histologic stud[y] and comparison with granuloma annulare Arch of Dermat 59 150 (1949)
Major Bull Hopkins Hosp 35 ?7 (1924) — Montgomery H and E H Osterberg Arch of Dermat 3? 373 (1938)
Noorden C v Verh des 5 Intern Dermat Kongr Berlin 1904
Oppenheim M Über eine bisher nicht beschriebene mit eigentumlicher lipoider Degeneration der Elastica und des Bindegewebes einhergehende Dermatose bei Diabetes mellitus (Dermatitis atrophicans lipoides diabetica) Arch f Dermat 166 576 (1932)
Pringsheim J Biochem Z 1 52 (1909)
Rotmann Zbl Hautkrankh 22 26 (1927)
Thannhauser J S and H Magendantz Ann Int Med 11 1662 (1938) — Thannhauser J S Lipidoses Diseases of the cellular lipid metabolism 2 Aufl New York Oxford Press 1950 — Trimble and Carey J of Biol Chem 90 655 (1931)
Urbach E Eine neue diabetische Stoffwechseldermatose Necrobiosis lipoidica diabeticorum Arch f Dermat 166 273 (1932) — J Amer Med Assoc 129 441 (1945)
Williams J Amer Med Assoc 118 1357 (1942) — Wynhausen Berl klin Wschr 1921 128

γ) Krankheiten der Atmungsorgane

Trockenheit im Munde qualt oft Zuckerkranke besonders in den Fallen d[ie mi]t großen Harnmengen einhergehen Als Folgeerscheinung resultiert hauf[ig] eine trockene Pharyngitis in seltenen Fallen auch die xerotische Form von Leich[ ]tenstern Besonders ist das beim Diabete maigre und Dyspnoischen der Fall

Unter den Lungenkomplikationen ist am gefahrlichsten die *Lungengangran* bzw der Lungenabsceß Sie entwickeln sich wie auch sonst im Anschluß an Pneumonien Tuberkulose Infarkte Bronchiektasien und schwere chronische Bronchitiden aber anscheinend haufiger beim Zuckerkranken als sonst was wieder auf der herabgesetzten Gewebsresistenz gegen Sekundarinfektionen beruht Im Ganzen sind sie in der Insulin und Chemotherapieara sehr viel seltener geworden als fruher Die Gefahr einer Allgemeininfektion von solch einem Herde aus ist bei Zuckerkranken weit großer wie sonst Die guten Nahrbodenverhaltnisse fur Bakterien und Pilze begunstigen eine uppige Flora Auch Hefearten Schimmelpilze Spirillen Spirochaten und Aspergillus werden manchmal im Sputum gefunden Die therapeutischen Erfolge sind bei der diabetischen Lungengangran im allgemeinen unbefriedigender als sonst Unter den internen Mitteln leisten Neosalvarsaninjektionen Kurzwellentherapie und vor allem die moderne Chemotherapie noch am meisten Gutes sah ich vereinzelt von der Pneumothoraxbehandlung bei genugender Insulinierung Selbst große Hohlen konnen sich dabei verkleinern und sogar vernarben Im ganzen habe ich sogar den Eindruck als ob heute im Gegensatz zu fruheren Zeiten bei einer richtig durchgefuhrten Behandlung mit Diat Insulin und Antibiotica die Ausheilungschancen sich manchmal nicht wesentlich ungunstiger gestalten als bei anderen Gangranarten

Großere operative Maßnahmen bei diesen Lungenkomplikationen bedeuteten fruher mit großer Wahrscheinlichkeit den Tod und wurden deshalb nur ganz ausnahmsweise unternommen Auch heute unter dem Schutze des Insulins entschließt man sich im allgemeinen nur dann zu einem chirurgischen Eingriffe wenn die Hohle sehr gunstig d h nahe der Pleura liegt Durchbruchsempyeme und Begleitempyeme werden naturlich in gleicher Weise wie sonst d h mit Rippenresektion also einem sehr kleinen Eingriff angegangen In jedem Falle ist eine energische Chemotherapie einzuleiten

Von der Pneumonie und der Tuberkulose war schon im Kapitel Infektionskrankheiten die Rede

Kurz erwähnt sei noch das *Asthma*. Nach einer Statistik von KÖNIG sollen 0,26—1,0% der Zuckerkranken an Asthma leiden, während 0,1—0,5% der Asthmatiker diabetisch sind. Mir erscheinen diese Zahlen reichlich hoch, vielleicht bedingt durch die besondere Auslese in Reichenhall. JOSLIN u. Mitarb. fanden unter 26000 Zuckerkranken nur 51 Asthmatiker = 0,2%. Auch JÄRVINEN (Finnland) kam an einem wesentlich kleineren Material zu der Ansicht, daß Asthma bei Diabetikern nicht häufiger ist als bei Nichtdiabetikern.

Literatur

JÄRVINEN, P. A. J.: Relation of bronchialasthma to diabetes mellitus. Ann. med. int. fenn. 39, 240 (1951). — KÖNIG: Med. Klin. 1931, 54. — LEICHTENSTERN, O.: Münch. med. Wschr. 1930, 53.

d) Krankheiten der Verdauungsorgane

Beschwerden von seiten des *Mundes* von den Zähnen und ihrer Nachbarschaft abgesehen, sind bei Zuckerkranken relativ selten. Sie beschränken sich in der Regel nur auf süßen Geschmack und störende Trockenheit.

Der süße Geschmack ist teils durch den Übertritt von kleinen Zuckermengen in den Speichel bei sehr hohem Blutzucker bedingt (BECKER u. KESTERMANN), teils vielleicht durch Reiz des Gewebszuckers auf die Geschmacksnerven (UMBER [Z]). Beides sind Hypothesen, die das Entscheidende nicht erklären, nämlich warum es bei gleichliegenden Voraussetzungen nur ganz selten zu diesen Beschwerden kommt. Ich sah sie in höchstens 1% meiner Kranken und zwar auch unabhängig von der Höhe des Blutzuckers.

Etwas häufiger ist das Trockenheitsgefühl im Munde. Es ist dies durch die von LABIAN u. STARK nachgewiesene Herabsetzung der Speichelsekretion bedingt, die sich vor allen Dingen beim Diabete maigre und bei schwerer Acidose mit allgemeinen Austrocknungserscheinungen findet.

Wichtiger ist die *Beteiligung der Zähne und ihrer Nachbarschaft*. Im allgemeinen wird angenommen, daß Caries der Zähne bei Diabetikern häufiger sei als bei Nichtkranken (vgl. K. MELLINGHOFF u. W. KNUST). Systematische Untersuchungen auf breiter Basis zeigen jedoch das Gegenteil. So fand KENT der 1100 Kranke von JOSLIN untersuchte, in 62% eine Caries. Diese an und für sich hohe Zahl besagt aber nichts gegenüber der weit höheren von 90%, die das New Yorker Committee of Dental Health für 1000 Nichtdiabetiker feststellte.

Auch MOSENTHAL fand bei gut kompensierten Diabetikern keine abnorm hohen Zahlen. Ich habe den gleichen Eindruck, möchte aber annehmen, daß wenn die Caries auftritt, sie ausgedehnter und stärker ist und vermehrt die Nachbarschaft in Mitleidenschaft zieht. Bei 60% der cariösen Zuckerkranken kommt es zu Gingivitis, die bis zu schwerer Alveolarpyorrhoe sich steigern kann. Die Folge davon ist, daß die Zähne locker werden und ausfallen, besonders nach einem Koma.

Bei mehreren meiner Kranken war eine auffallende Lockerung ihrer Zähne das erste Zeichen ihres Diabetes. Nach LARMAT gehen bei 30jährigen Diabetikern 2% der Zähne infolge Paradentose verloren, bei 60jährigen 50%. Verlust, wobei direkte Beziehungen zwischen Zahnausfall und Blutzuckerhöhe bestehen sollen (Paradentosis sympathica diabetica).

Therapeutisch ist eine kalk- (1—1,5 g Ca Tag) und vitaminreiche Kost neben sorgfältiger Mundpflege indiziert. Soll der Stoffwechsel normalisiert werden, so läßt sich in manchen Fällen bei den Zuckerkranken ein gewisser Stillstand erreichen. In der Regel schreitet allerdings die Paradentose weiter fort.

Der *Magen* versagt bei Diabetikern nur selten seinen Dienst obwohl bei ausgesprochener Polyphagie an ihn vermehrte Anforderungen gestellt werden Der Appetit pflegt im allgemeinen nur bei Acidose zu leiden hier oft verbunden mit Übelkeit und Erbrechen

Die eigenartigen abdominellen Erscheinungen im Koma wurden bereits auf S 659 besprochen Auch außerhalb dieses Zustandes kann es manchmal zu Schmerzattacken in der mittleren und linken Oberbauchgegend kommen Sie sind gewohnlich durch eine gleichzeitig bestehende Pankreatitis bedingt [Schmerzhafter Diabetes von KATSCH (Z)]

Bei den meisten Magenkranken besteht eine verminderte Saftsekretion Das wußten schon altere Kliniker wie KUTTNER u FABER und zahlreiche neuere Untersuchungen (Lit bei E GRAFE) haben es immer wieder bestatigt Bei fraktionierter Ausheberung erweist sich fast die Halfte der Zuckerkranken als hypacid ein Drittel als achylisch (BASLER u PETERS)

Eine Insulininjektion erhoht bei Hypaciden nicht aber bei Achylikern vorubergehend die Saftsekretion doch stumpft sich dieser Effekt bei Wiederholung ab so daß im allgemeinen kein Unterschied zwischen insulinierten und nicht insulinierten Kranken besteht Auch ist anscheinend Schwere und Dauer der Erkrankung auf die Saftverhaltnisse ohne Einfluß

Die Ursachen dieses merkwurdigen sekretorischen Verhaltens des diabetischen Magens trotz meist vermehrter Beanspruchung sind vorlaufig noch vollig unklar

Auch die motorische Funktion kann auch abgesehen vom Koma leiden indem es zu Verzogerungen der Magenentleerung kommt [NAUNYN (Z) und andere altere Autoren neuerdings BOGDATJAN u OSTROWIDOFF]

Auffallend selten finden sich bei Diabetikern *organische Magenleiden* als Begleitkrankheit Das gilt sowohl fur die nicht durch Alkoholismus Stauungen usw komplizierte Gastritis als auch fur die Ulcera von Magen und Duodenum JOSLIN u Mitarb fanden sie unter 16000 ihrer Kranken aus den Jahren 1934 bis 1944 in 0 89% Von den 94 Kranken hatte uber die Halfte (54) Komplikationen mit starken Blutungen Stenosen 34% oder Perforationen 10% (M N WOOD) Ganz ahnlich lauten die Zahlen von BASSLER u PETERS Sie fanden bei 12 000 Diabetikern in 0 89% Ulcera z T mit schweren Komplikationen (massive Blutungen in 26 6% Stenosen in 34% und Perforationen in 10%) Unter 2584 Kranken der Mayo Clinic sah WILDER 2 3% Ulcera gegenuber 3 7% bei Nichtdiabetikern Sehr viel niedriger (0 25% unter 3525 Zuckerkranken gegen uber 1 49% bei 130 500 Gesamtkrankenzugangen) war die Zahl von ROTHENBURG u TEICHER und FALTA (Z) sah bis 1944 uberhaupt keinen Diabetiker mit Ulcus Auch *in meinem Krankengut waren es hochstens 5* Es kann also keinem Zweifel unterliegen daß ein Ulcus beim Zuckerkranken außerordentlich viel seltener vorkommt als sonst Wahrscheinlich hangt das mindestens z T mit der meist vorhandenen Hyp oder Anaciditat und der großen Seltenheit einer starkeren Hyperaciditat zusammen (FALTA)

Gleichwohl bleiben die großen Unterschiede in den Angaben der einzelnen Autoren unverstandlich

Auch das Magencarcinom ist sehr selten (Naheres daruber im Kapitel maligne Tumoren)

Haufiger sind bei Diabetikern Abweichungen in der *Darmtatigkeit* und zwar nach beiden Richtungen am meisten nach der Seite der *Obstipation* die v NOORDEN fur ein Viertel seiner Falle angibt Von einzelnen Autoren wird behauptet daß hartnackige Obstipation mit vermehrter Resorption toxischer Darmstoffe einem Koma den Weg bereiten kann Theoretisch ist dergleichen wohl denkbar praktisch laßt sich ein Zusammenhang bei der Haufigkeit der diabetischen

Obstipation, die übrigens nicht größer ist als bei Nichtdiabetikern, wohl schwer beweisen.

Die Behandlung der Obstipation ist die gleiche wie sonst bei diesem Leiden. Speziell kommen gerade beim Diabetiker blähende Gemüse und Ersatzkohlenhydrate, die fast sämtlich in Mengen von 100 g und mehr genossen die Darmperistaltik anregen, in Betracht. Vitaminreichtum ist auch darum wünschenswert, weil Mangel daran das Entstehen der Obstipation begünstigen soll.

Während die Verstopfung beim Diabetiker prognostisch meist nicht anders zu bewerten ist als bei einem anderen Menschen, ist *Diarrhoe* oft eine gefährliche Komplikation (Bargen u. Mitarb.). Meist ist sie auf Darmkatarrhe zurückzuführen, vereinzelt auch vielleicht auf thyreogene Einflüsse (v. Noorden). In leichten Fällen kann durch solche Vorkommnisse die Toleranz gesteigert werden, bei schweren Formen ist aber meist das Gegenteil der Fall. Manchmal sind solche Diarrhoen die Einleitung zum Koma, wobei es dahingestellt sein mag, ob es sich um ein auslösendes Moment oder die Folge der Acidose handelt.

Aber selbst in weniger ominösen Fällen ist die Komplikation wegen der unvermeidlichen Herabsetzung des Ernährungs- und Kräftezustandes bedenklich, wird doch gerade die Aufnahme der für den Zuckerkranken besonders wichtigen Kohlenhydrate in Gemüse und Obst gestört oder überhaupt zur Unmöglichkeit. Wegen der schlechten und unkontrollierbaren Resorption der Kohlenhydrate ist eine exakte Dosierung des Insulins sehr schwierig bzw. unmöglich und die Gefahr der Hypoglykämie demgemäß groß. Eine eigenartige Form von Durchfällen bei 40 Diabetikern beschrieben kürzlich Sheridan u. Bailey aus Joslins Abteilung. Sie traten nur nachts in Mengen von 10—15 brauner wäßriger Entleerungen z. T. mit Inkontinenz auf. In 50% bestand eine histaminrefraktäre Achylie. Röntgenologischer und rectoskopischer Befund waren stets normal.

Therapeutisch sind die von v. Noorden gerade für diese Zustände zuerst empfohlenen Hafertage am besten, nach Hungertagen, sowie Opiate neben entsprechender Regelung der Diät und reichlicher Flüssigkeitszufuhr am wirksamsten.

Literatur

I. Zusammenfassende Darstellungen (Z)

Bailey, C. C.: The digestive system in diabetes. In Joslin u. Mitarb.: Treatment of diabetes (Z), 8. Aufl., S. 53 [illegible] 1946. — Boller, R.: Verdauungskrankheiten. In Boller: Diabetes mellitus (Z), S. 4[illegible]7. 19[illegible]0.

Marble, A.: The digestive system in diabetes. In Joslin u. Mitarb. (Z), 9. Aufl., S. 446. 19[illegible].

II. Einzelarbeiten

Bargen, J. A., J. L. Bollman and F. J. Kepler: Diarrhea of diabetes. Proc. Staff Meet. Mayo Clin. 193[illegible], [illegible]3. — Bassler, A., and A. C. Peters: Diabetes and digestion. Ann. Int. Med. [illegible]0, [illegible]40 (194[illegible]). — Becker u. Kestermann: Dtsch. Arch. klin. Med. 1[illegible]9, [illegible]3 (1937). — Bogdatjan, M. G., u. W. K. Ostrowidoff: Arch. Verdgskrkh. [illegible]0, [illegible]10 (1931).

Faber, [illegible]: Arch. Verdkrkh. [illegible] (19[illegible]1). — Fabian, C.: Z. klin. Med. 131, 403 (193[illegible]). — Fabian, Stark: Z. klin. Med. 13[illegible], [illegible]4 (1938).

Joslin, E. P., and Th. S. Kelley: Gastroenterological conditions and complications in the course of diabetes mellitus. Rev. Gastroenterol. 1[illegible], 643 (19[illegible]0).

K[illegible]tsch, C.: Arch. Verdkrkh. 43, [illegible]4 (19[illegible]8). — Kent, F.: Amer. Acad. Dent. Sci. Boston 3. XII (1931).

Mellinghoff, K., u. W. Knust: Zahnkaries und Zuckerkrankheit. Wiss. Z. Univ. Greifswald, 1. Med. naturwiss. II, 3—6, 16 (1951[illegible]). — Morenthal, J.: Rev. Gastroenterol. 16, 381 (1949). — Müller, F.: Gastrectasie bei Diabetes mellitus. Z. inn. Med. 4, [illegible]98 (1949).

[illegible]arm, C.: Paradentose diabetica. Paradentol. 1, [illegible]5 (194[illegible]).

Rothenburg and Teicher Diabetes mellitus and peptic ulcer Amer J Digest Dis 6 309 (1931)
Sheridan and Bailey J Amer Assoc 130 632 (1946)
Wiechmann F u Glatzweiler Dtsch Arch klin Med 157 208 (1927) — Wilder R M Clinical diabetes mellitus and hyperinsulinism Philadelphia W B Saunders Company 1940 — Wood M N Chronic peptic ulcer in 94 diabetics Amer J Digest Dis 14 1 (1947)

ε) Leber und Gallenwegeerkrankungen

Bei der zentralen Stellung der *Leber* im Kh Stoffwechsel muß mit einem häufigeren Befallensein dieses Organs bei D m gerechnet werden Ältere Autoren wie Quincke (1876) u Claude Bernard (1877) beschrieben auch zuerst Kombinationen von D m mit *Lebercirrhose* Naunyn (*l*) fand Leberveränderungen in einem so hohen Prozentsatz (25%) daß er geradezu von einem Leberdiabetes sprach C v Noorden berichtete über 23%, Leberbeteiligungen Glénard sogar über 60—70% Bei diesen hohen Zahlen die uns heute etwas merkwürdig, ja unverständlich anmuten sind natürlich alle irgendwie vorhandenen Volumen *veränderungen dieses Organs mit eingerechnet* auch wenn sie wie Leberlues Lebercarcinom Leberabsceß Fettleber Echinococcus usw mit dem D m nichts zu tun haben

Die Untersuchungen der letzten 3 Jahrzehnte ergeben weit niedrigere Zahlen So fanden Marble White u Mitarb bei 1077 diabetischen Kindern nur in etwa 6% eine *Lebervergrößerung In der Hälfte der Fälle nahm auch die Milz daran* teil Unter Protaminzuckerinsulinbehandlung gingen diese Tumoren in 7 9% zurück was dafür spricht daß sie mit dem D m in irgendeinem Zusammenhange standen Wahrscheinlich waren sie durch Wasserretention und Fettinfiltration bedingt

Leberfunktionsprüfungen zeigen in einem hohen Prozentsatze Leberschädigungen *an die mit der Schwere der Grundkrankheit und der Mangelhaftigkeit ihrer* Behandlung wächst Gray Hook u Batty berichteten (1946) bei 247 genau untersuchten Zuckerkranken über 36 8% Leberfunktionsveränderungen im Durchschnitt Bei leichten Fällen waren es 23 3% bei schweren 50% bei behandelten Zuckerkranken 26 3% bei unbehandelten 57 1% Etwas niedriger *aber noch sehr hoch* (27—28%) *sind die Zahlen von* Meyer u Rabinowitch Oft sind gleichzeitig die Blutdiastasewerte sehr niedrig (Somogyi)

Von den Parenchymerkrankungen interessiert vor allem die *Lebercirrhose* Sie ist entgegen älterer Angaben eine große Seltenheit Unter 10 235 Kranken von Joslin der Jahre 1940—45 lag sie nur in 0 51% vor unter 2584 Kranken der Mayoclinic (Wildder) nur in 0 7% bei K Lohr u Reinwein Kiel 1 01% unter 1670 Diabetikern (1952) W E Jaques fand allerdings bei D m doppelt soviel Cirrhosen als bei Nichtdiabetikern

*In auffallendem Gegensatz zu diesen niedrigen Zahlen steht der hohe Prozent*satz von 12 7% den Schlfüssner bei 355 Diabetikerautopsien in Barmbeck Hamburg 1930—1936 feststellte Fast die gleiche Zahl (13 3%) fanden Kuhlbach Pochf und Schurmacher (1956) bei 196 Diabetikersektionen *Nur in einem* Drittel der Fälle war sie auch makroskopisch so ausgesprochen *daß sie auch* klinisch diagnostizierbar war Diese hohen Zahlen dürfen nicht *verallgemeinert* werden denn sie sind in Großstädten (Hamburg und Düsseldorf) *mit sehr vielen* Alkoholikern und Luetikern gewonnen

Im allgemeinen ist die Kombination von Lebercirrhose und *D m sehr un*günstig und verschlechtert den Kh Haushalt weil die Glykogen *bildende Funk*tion *noch zusätzlich gestört ist* Immerhin kann sehr selten auch einmal das Gegenteil eintreten wie schon ältere Beobachtungen von Quincke Claude Bernard und 3 neue von Bordley Stieck sowie Kranes Jones Root Mallory zeigen

Der aus meiner früheren Klinik von STRIECK mitgeteilte einschlägige Fall ist so ungewöhnlich und in mancher Beziehung so einzigartig, daß er im folgenden kurz skizziert sei

68j Beamter L D seit 1928 in mehrfacher klinischer Beobachtung Schon bei der ersten Untersuchung auffallend harter Lebertumor und ausgesprochene Arteriosklerose Bei 70 g Kh und 20 Einh Insulin zuckerfrei Juni 1932 starker Ascites mit Zunahme der Leververgrößerung Gleichzeitig rapide Steigerung der Zuckertoleranz so daß August 1932 150 g Traubenzucker ohne Glykosurie und Hyperglykämie vertragen werden. Am 10 X 32 Exitus letalis unter den Zeichen einer Bronchopneumonie Klin Diagnose Diabetes Lebercirrhose Arteriosklerose chron Nephritis Bronchopneumonie Bei der Autopsie (Path Institut Würzburg) Leber und Pankreascirrhose mit Polyserositis hochgradige Arteriosklerose und Schrumpfniere terminale Bronchopneumonie Histologisch diffuse ausgedehnte Pankreascirrhose mit starker Bindegewebsdurchsetzung Sichere Inseln nicht mehr nachweisbar

Prof HERXHEIMER Wiesbaden sah auf meine Bitte gleichfalls die Pankreasschnitte durch und berichtete daß er einen ganz ähnlichen Fall obduziert habe Auch er war der Ansicht daß von einer Beseitigung des D m im Sinne einer Heilung der Pankreaserkrankung angesichts der schweren Parenchymatrophie und des Inselzellenunterganges nicht gesprochen werden kann Fast genau die gleichen Verhältnisse beobachtete kürzlich (1934) S D VOLTA Auch in diesen beiden Fällen wurde der insulinbedürftige D m durch Lebercirrhose latent

Es ist schwer verständlich wie ein derartig geschädigtes Pankreas einen fast wieder normal gewordenen Kh Stoffwechsel aufrechterhalten kann Leider wurde die Hypophyse nicht mikroskopisch untersucht Makroskopisch bot sie keine Veränderungen Wahrscheinlich ist mir eine durch die Leberschädigung bedingte Hypoglykämie wie sie RABINOWITCH mit 48 mg % MEULENGRACHT sogar mit 10 mg % im Endstadium der akuten Leberatrophie und ENGEL bei ausgedehntem primärem Leberkrebs beschrieben haben

Eine sehr seltene Form der Lebercirrhose bei D m ist der *Bron diabetes* in der ausländischen Literatur meist als Hämochromatose mit Diabetes bezeichnet TROISSIER (Lit bei SHELDON (Z) sowie M KLECKNER u Mitarb) scheint ihn zu erst unter dem Namen Cirrhose pigmentaire dans le diabète sucré beschrieben zu haben NAUNYN sah keinen einzigen Fall C v NOORDEN nur 5 meist Alkoholiker und Luetiker FALTA 8 Ich selbst verfüge über 12 eigene Beobachtungen JOSLIN u Mitarb über 24 unter 21 500 Diabetikern in der letzten Aufl 30 sichere und 11 wahrscheinliche SHELDON (Z) verzeichnet in seiner ausgezeichneten Monographie über die Hämochromatose bis 1935 nur 311 aus der Weltliteratur sicher eine zu niedrige Zahl da viele Fälle so auch unsere eigenen gar nicht oder nicht gesondert veröffentlicht wurden KLECKNER u Mitarb berichteten kürzlich über 46 eigene Fälle (1955) Ungewöhnlich hoch sind die Zahlen von BOULIN u Mitarb (Z) in der ersten Mitteilung unter 4266 Diabetikern 70 = 1 66 % später unter 7000 Fällen 86 In 10 5% bestand Erblichkeit 85% betrafen Männer und 15% Frauen In etwa 28% ist Melanodermie das erste Zeichen Fast immer geht die Cirrhose dem D m voraus

Während die chronischen Parenchymerkrankungen der Leber als Begleitleiden eines D m schon sehr lange bekannt sind haben die *akuten Parenchymschädigungen* insbesondere die Hepatitis acuta erst in neuerer Zeit an Interesse und Bedeutung gewonnen In den monographischen Darstellungen bis 1944 sind sie überhaupt nicht erwähnt Vereinzelte Beobachtungen von STEINITZ BADE STOCKINGER WENZEL u a stammen schon aus den dreißiger Jahren (Lit bei MELLINGHOFF u DENNING) Erst die große Epidemie von Hepatitis epidemica die Anfang der vierziger Jahre alle Länder besonders Europa ergriff und auch heute noch nicht völlig abgeklungen ist hat hier eine radikale Wandlung geschaffen Die erste Gruppenerkrankung mit 28 Kombinationsfällen beschrieben schon

1926 FLAUM MALMROS u PERSSON (Lit bei MELLINGHOFF u DUENSING) aus Lund In den letzten Jahrzehnten hauften sich die Beobachtungen *besonders aus* England und Deutschland LOFFLER (1943) berichtete uber 27 derartige Kranke aus der Schweiz DROLLER (1945) uber 63 WELLER (1940) aus Ludwigsburg uber 18 Falle bei 155 Diabetikern (= 11 7% gegenuber nur 2 3% bei sonstigen Kranken) *Aus England stammen weitere* Beobachtungen von GRAHAM (Lit bei MELLINGHOFF u DUENSING) Auch ich sah mehrere derartige Falle die allerdings bisher nicht veroffentlicht wurden Sie betrafen vor allem Soldaten zum großen Teil aus dem Felde Besonders groß ist in dieser Richtung das Krankengut von MELLINGHOFF u DUENSING (1950) mit 72 Fallen von Virushepatitis bei Diabetikern aus den Jahren 1940—48 KNICK berichtete kurzlich aus der BURGERschen Klinik uber 25 Falle von Hepatitis des Jahres 1948 Hier waren 20% der Diabetiker daran erkrankt gegenuber nur 1 08% bei Stoffwechselgesunden Fast alle diese Arbeiten umfassen nicht nur die Hepatitis epidemica infectiosa sondern auch die sogenannte homologe Serumhepatitis die sich im klinischen Bild und Verlauf von ihr nicht trennen laßt

Ergriffen werden alle Schweregrade des D m Der Verlauf ist anscheinend der gleiche wie bei Nichtzuckerkranken also gewohnlich sehr harmlos Die Kh Toleranz verschlechtert sich gewohnlich zunachst aber nicht immer ist aber 3—6 Wochen nach Abklingen der Hepatitis in der Regel wieder die gleiche wie vorher *Dauernde Verschlechterungen scheinen sehr selten* zu sein

Die Ursache der Doppelerkrankung ist naturlich eine vermehrte Exposition der Diabetiker und deren großere Anfalligkeit wie die erwahnten Zahlen von WELLER zeigen Therapeutisch wirken nach STOKES u NEEFE Injektionen von γ Globulin besonders gunstig

Als Leberschutz empfiehlt sich sonst am meisten eine sehr eiweißreiche Kost in Verbindung mit Methionin oral und Cholin parenteral

Charakteristisch fur den *Bronzediabetes* ist der braungelbe manchmal dunkel kupferne Farbton der Haut der in uncharakteristischen Fallen den Verdacht einer ADDISONschen Krankheit nahelegen kann Die gleiche Pigmentierung oft in viel ausgepragterer Art zeigen die inneren Organe vor allem in der Bauchhohle *namentlich* Leber und Pankreas Manchmal sind sie nur da vorhanden so daß im Leben die Diagnose gar nicht oder nur mit Vorsicht gestellt werden konnte Das Pigment ist eisenreich wahrscheinlich Hamochromogen oder ein Derivat davon Auch im klinischen Bilde finden sich außer der Verfarbung einige charakteristische *die Diagnose erhartende Zuge die mehr oder weniger starke Vergroßerung* von Milz und Leber das fast nie fehlende Vorhandensein von Urobilin oder Urobilinogen im Harn Gewichtsabnahme Austrocknung Hodenatrophie mit Impotenz und Haarausfall Vereinzelt tritt auch Hamatoporphyrin im Harn auf Der Diabetes gehort gewohnlich der *leichten oder mittelschweren* Form an *mit nur geringer* Neigung zur Acidose Die Beziehungen dieser Leberschadigungen zum Diabetes liegen nicht ganz klar Da aber gleichzeitig mit den cirrhotischen Vorgangen in der Leber fast stets eine mehr oder weniger starke Pankreascirrhose mit oft reicher Bindegewebsbildung vorliegt so hat es den Anschein als ob die Veranderungen in Leber und Bauchspeicheldruse koordiniert sind als parallele Folgeerscheinungen der gleichen Schadigung Welcher Art diese ist laßt sich schwer feststellen fur manche Falle laßt sich anamnestisch der Nachweis von Alkoholismus oder Lues erbringen fur den Hauptteil ist die Noxe aber vorlaufig unbekannt SHELDON sieht das Wesen der Erkrankung in einer Entgleisung des Eisenstoffwechsels in Gestalt einer Storung des Melaninstoffwechsels mit Ablagerung von Hamofuscin in kleinen Muskeln und Bindegewebe der tieferen Schichten der Epidermis ferner in der Bildung eines eisenreichen Pigmentes in fast allen Organen MALLORY

u Mitarb dachten an eine Kupfervergiftung ohne es beweisen zu können Bei der Beurteilung der Pigmentierungen sind Verwechslungen mit M Addison möglich doch sind die Pigmente hier viel dunkler und auch in den sichtbaren Schleimhäuten abgelagert

Gleichzeitig vorhandener D m sichert die Diagnose Zweimal beobachteten wir eine Kombination von Hämochromatose mit Addison *Therapeutisch* erfordert der Bronzediabetes manchmal sehr hohe Insulindosen in einem Falle von JOSLIN bis zu 1630 Einh tägl WHITE (unter JOSLIN) empfiehlt parenteral Testosterone WILDER Vitamin A und B

Interessant sind die Beziehungen zwischen *Gallenwegerkrankungen* und Diabetes auf die KATSCH wieder die Aufmerksamkeit gelenkt hat NAUNYN (I) leugnete solche Zusammenhänge v NOORDEN fand ein Zusammentreffen nur bei 2 3% seiner Diabetiker

Daß *Gallensteine* den Kh Haushalt belasten ist auch aus der Angabe von RABINOWITCH ersichtlich der bei 80% seiner Gallensteinkranken zeitweise eine Hyperglykämie beschrieb eine erstaunlich hohe Zahl

Daß bei Diabetikern Gallensteine häufiger vorkommen als bei Nichtzuckerkranken ergibt sich aus einer Sektionsstatistik von WARREN der bei diabetischen Leichen in 30 7% bei nichtdiabetischen in 21 4% Gallensteine fand FELDMANN verzeichnet unter 1319 Obduktionen 24 8 % Gallensteine bei Diabetikern Die Zahlen für Deutschland England und Schweiz liegen viel tiefer [vgl BAILEY (Z)] zwischen 3% in London und 10% in Deutschland (ASCHOFF)

Der Nachweis der Gallensteine im Leben ist manchmal recht schwierig TEDSTROM u Mitarb behaupten bei allerdings nur 70 genau untersuchten Diabetikern über 40 Jahre mit der Cholecystographie in 44 % Gallensteine gefunden zu haben Nur ein Teil dieser Kranken hatte Beschwerden

BAILEY wendet sich in der neusten Auflage von JOSLINS Monographie sehr scharf gegen KATSCH und leugnet Zusammenhänge zwischen Cholecystopathie und Zuckerkrankheit

Da wir heute annehmen daß der Zuckerkranke einen ererbt minderwertigen Inselapparat besitzt so können Gallenwegeerkrankungen höchstens zu einer Manifestation einer vielleicht schon latent vorhandenen Krankheit führen Das aber tun sie m E nicht so ganz selten

Geht man aber umgekehrt von der Cholecystopathie aus so scheinen doch Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels hier häufiger zu sein als man früher annahm insbesondere scheinen Gallensteinerkrankungen in der Anamnese von Diabetikern gar nicht so selten vorzukommen Der von WOHRMANN einem Schüler von KATSCH an seinem Mergentheimer Material von 703 Fällen von Diabetes errechnete Prozentsatz von 24% von alter oder gleichzeitiger Cholecystitis dürfte wohl sicher zu hoch sein da einerseits das Mergentheimer Krankenmaterial etwas einseitig ist und andererseits anscheinend mit der Diagnose Cholecystopathie etwas freigebig umgegangen wurde Noch höher sind die Zahlen *von LAZELL u FLORES (1918) (28 9% bei 1000 Diabetikern)* Obwohl ich auch seit vielen Jahren auf solche *Zusammenhänge* achte finde ich sie doch relativ selten (etwa 5% in unserem Material) Es ist die gleiche Zahl wie bei JOSLIN u seinen Mitarb in ihrem enormen Krankengut Dagegen erinnere ich mich zahlreicher Fälle in denen vor allem bei erblich Belasteten im Anschluß an einen Gallensteinanfall oft auch hinterher eine deutliche Glykosurie auftrat oder ein latenter Diabetes für einige Zeit manifest wurde In dem großen Material von SCHNEEWEISS (1938) aus West Berlin mit 3188 Diabetikern und 8028 Nichtdiabetikern waren es bei der ersten Gruppe 29 % gegenüber 8 % bei Nichtzuckerkranken während bei 300 Sektionen des gleichen Autors die Zahlen für beide Gruppen sehr

1926 FLAUM MALMROS u PERSSON (Lit bei MELLINGHOFF u DÜENSING) aus Lund In den letzten Jahrzehnten hauften sich die Beobachtungen besonders aus England und Deutschland LOFFLER (1943) berichtete uber 27 derartige Kranke aus der Schweiz DROLLER (1945) uber 63 WELLER (1940) aus Ludwigsburg uber 18 Falle bei 155 Diabetikern (= 11 7% gegenuber nur 2 3% bei sonstigen Kranken) Aus England stammen weitere Beobachtungen von GRAHAM (Lit bei MELLINGHOFF u DÜENSING) Auch ich sah mehrere derartige Falle die allerdings bisher nicht veroffentlicht wurden Sie betrafen vor allem Soldaten zum großen Teil aus dem Felde Besonders groß ist in dieser Richtung das Krankengut von MELLINGHOFF u DUENSING (1950) mit 72 Fallen von Virushepatitis bei Diabetikern aus den Jahren 1940—48 KNICK berichtete kurzlich aus der BÜRGERschen Klinik uber 25 Falle von Hepatitis des Jahres 1948 Hier waren 20% der Diabetiker daran erkrankt gegenuber nur 1 08% bei Stoffwechselgesunden Fast alle diese Arbeiten umfassen nicht nur die Hepatitis epidemica infectiosa sondern auch die sogenannte homologe Serumhepatitis die sich im klinischen Bild und Verlauf von ihr nicht trennen laßt

Ergriffen werden alle Schweregrade des D m Der Verlauf ist anscheinend der gleiche wie bei Nichtzuckerkranken also gewohnlich sehr harmlos Die Kh Toleranz verschlechtert sich gewohnlich zunachst aber nicht immer ist aber 3—6 Wochen nach Abklingen der Hepatitis in der Regel wieder die gleiche wie vorher Dauernde Verschlechterungen scheinen sehr selten zu sein

Die Ursache der Doppelerkrankung ist naturlich eine vermehrte Exposition der Diabetiker und deren großere Anfälligkeit wie die erwahnten Zahlen von WELLER zeigen Therapeutisch wirken nach STOKES u NEEFE Injektionen von γ Globulin besonders gunstig

Als Leberschutz empfiehlt sich sonst am meisten eine sehr eiweißreiche Kost in Verbindung mit Methionin oral und Cholin parenteral

Charakteristisch fur den *Bron ediabetes* ist der braungelbe manchmal dunkel kupferne Farbton der Haut der in uncharakteristischen Fallen den Verdacht einer ADDISONschen Krankheit nahelegen kann Die gleiche Pigmentierung oft in viel ausgepragterer Art zeigen die inneren Organe vor allem in der Bauchhohle namentlich Leber und Pankreas Manchmal sind sie nur da vorhanden so daß im Leben die Diagnose gar nicht oder nur mit Vorsicht gestellt werden konnte Das Pigment ist eisenreich wahrscheinlich Hamochromogen oder ein Derivat davon Auch im klinischen Bilde finden sich außer der Verfarbung einige charakteristische die Diagnose erhartende Zuge die mehr oder weniger starke Vergroßerung von Milz und Leber das fast nie fehlende Vorhandensein von Urobilin oder Urobilinogen im Harn Gewichtsabnahme Austrocknung Hodenatrophie mit Impotenz und Haarausfall Vereinzelt tritt auch Hamatoporphyrin im Harn auf Der Diabetes gehort gewohnlich der leichten oder mittelschweren Form an mit nur geringer Neigung zur Acidose Die Beziehungen dieser Leberschadigungen zum Diabetes liegen nicht ganz klar Da aber gleichzeitig mit den cirrhotischen Vorgangen in der Leber fast stets eine mehr oder weniger starke Pankreascirrhose mit oft reicher Bindegewebsbildung vorliegt so hat es den Anschein als ob die Veranderungen in Leber und Bauchspeicheldruse koordiniert sind als parallele Folgeerscheinungen der gleichen Schadigung Welcher Art diese ist laßt sich schwer feststellen fur manche Falle laßt sich anamnestisch der Nachweis von Alkoholismus oder Lues erbringen fur den Hauptteil ist die Noxe aber vorlaufig unbekannt SHELDON sieht das Wesen der Erkrankung in einer Entgleisung des Eisenstoffwechsels in Gestalt einer Storung des Melaninstoffwechsels mit Ablagerung von Hamofuscin in kleinen Muskeln und Bindegewebe der tieferen Schichten der Epidermis ferner in der Bildung eines eisenreichen Pigmentes in fast allen Organen MALLORY

u Mitarb dachten an eine Kupfervergiftung ohne es beweisen zu können Bei der Beurteilung der Pigmentierungen sind Verwechslungen mit M Addison möglich doch sind die Pigmente hier viel dunkler und auch in den sichtbaren Schleimhäuten abgelagert

Gleichzeitig vorhandener D m sichert die Diagnose Zweimal beobachteten wir eine Kombination von Hämochromatose mit Addison *Therapeutisch* erfordert der Bronzediabetes manchmal sehr hohe Insulindosen in einem Falle von JOSLIN bis zu 1680 Einh tagl WHITE (unter JOSLIN) empfiehlt parenteral Testosterone WILDER Vitamin A und B

Interessant sind die Beziehungen zwischen *Gallenwegerkrankungen* und Diabetes auf die KATSCH wieder die Aufmerksamkeit gelenkt hat NAUNYN (Z) leugnete solche Zusammenhänge v NOORDEN fand ein Zusammentreffen nur bei 2 3% seiner Diabetiker

Daß *Gallensteine* den Kh Haushalt belasten ist auch aus der Angabe von PABINOWITCH ersichtlich der bei 60% seiner Gallensteinkranken zeitweise eine Hyperglykämie beschrieb eine erstaunlich hohe Zahl

Daß bei Diabetikern Gallensteine häufiger vorkommen als bei Nichtzuckerkranken ergibt sich aus einer Sektionsstatistik von WARREN der bei diabetischen Leichen in 30 7% bei nichtdiabetischen in 21 4% Gallensteine fand FELDMANN verzeichnet unter 1319 Obduktionen 24 8% Gallensteine bei Diabetikern Die Zahlen für Deutschland England und Schweiz liegen viel tiefer (vgl BAILEY (Z)) zwischen 3% in London und 15% in Deutschland (ASCHOFF)

Der Nachweis der Gallensteine im Leben ist manchmal recht schwierig TEDSTROM u Mitarb behaupten bei allerdings nur 70 genau untersuchten Diabetikern über 40 Jahre mit der Cholecystographie in 44% Gallensteine gefunden zu haben Nur ein Teil dieser Kranken hatte Beschwerden

BAILEY wendet sich in der neusten Auflage von JOSLINS Monographie sehr scharf gegen KATSCH und leugnet Zusammenhänge zwischen Cholecystopathie und Zuckerkrankheit

Da wir heute annehmen daß der Zuckerkranke einen ererbt minderwertigen Inselapparat besitzt so können Gallenwegerkrankungen höchstens zu einer Manifestation einer vielleicht schon latent vorhandenen Krankheit führen Das aber tun sie m E nicht so ganz selten

Geht man aber umgekehrt von der Cholecystopathie aus so scheinen doch Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels hier häufiger zu sein als man früher annahm insbesondere scheinen Gallensteinerkrankungen in der Anamnese von Diabetikern gar nicht so selten vorzukommen Der von WOHRMANN einem Schüler von KATSCH an seinem Mergentheimer Material von 703 Fällen von Diabetes errechnete Prozentsatz von 24% von alter oder gleichzeitiger Cholecystitis dürfte wohl sicher zu hoch sein da einerseits das Mergentheimer Krankenmaterial etwas einseitig ist und andererseits anscheinend mit der Diagnose Cholecystopathie etwas freigebig umgegangen wurde Noch höher sind die Zahlen *von* PAVEL *u* ILORIA *(1945) (28 9% bei 1000 Diabetikern)* Obwohl ich auch seit vielen Jahren auf solche Zusammenhänge achte finde ich sie doch relativ selten (etwa 5% in unserem Material) Es ist die gleiche Zahl wie bei JOSLIN u seinen Mitarb in ihrem enormen Krankengut Dagegen erinnere ich mich zahlreicher Fälle in denen vor allem bei erblich Belasteten im Anschluß an einen Gallensteinanfall oft auch hinterher eine deutliche Glykosurie auftrat oder ein latenter Diabetes für einige Zeit manifest wurde In dem großen Material von SCHNEEWEISS (1930) aus Wien t Berlin mit 3188 Diabetikern und 8628 Nichtdiabetikern waren es bei der ersten Gruppe 2 9 % gegenüber 8 7% bei Nichtzuckerkranken während bei 300 Sektionen des gleichen Autors die Zahlen für beide Gruppen sehr

viel hoher aber ungefahr gleichhoch (38% zu 42%) liegen Es unterliegt fur mich keinem Zweifel daß Gallensteinerkrankungen und Cholecystitiden eine Mehrbelastung des Inselapparates bedeuten konnen der er unter Umstanden nicht gewachsen ist In den Fallen in denen Infektionen und Fieber vorliegen macht das nach dem fruher Ausgefuhrten fur das Verstandnis keine Schwierigkeiten wahrend wir fur unkomplizierte Falle nur auf Vermutungen (mechanische reflektorische Einflusse?) angewiesen sind

Die *Therapie* der Gallenblasenerkrankungen ist die gleiche wie sonst auch Das gilt auch hinsichtlich der Indikationen zu chirurgischen Eingriffen RABINOWITCH fand bei solchen nur eine Mortalitat von 4 0% gegenuber 5 5% bei Nichtzuckerkranken Die gleiche Zahl (3 9%) gibt EISELE fur das Krankengut von MCKITTRICK an der JOSLINS Kranke operierte

In der großen Todesstatistik uber 8384 von JOSLIN u Mitarb (1946) spielen Gallenblasenerkrankungen mit 0 3% Todesursache nur eine minimale Rolle In der letzten Zusammenstellung von 12 281 Sektionen (1952) waren es auch nur 0 3%

Literatur

I Zusammenfassende Darstellungen (Z)

BAILEY C C The digestive system in diabetes bei JOSLIN u Mitarb (Z) 8 Aufl S 501 1946 — BOLLER P Verdauungskrankheiten in Diabetes mellitus S 457 herausgeg von R BOLLER Wien u Innsbruck Urban & Schwarzenberg 1950 — BOULIN R Le diabète sucré 2 Aufl L expansion scientifique française Editeur 1950

MARBLE A The digestive system in diabetes in JOSLIN u Mitarb (Z) 9 Aufl S 446 1952 — MIROUZE J Le foi diabetique Aspects hormonaux L expansion scientifique française Editeur 1951

SCHILESSNER Über die Zusammenhänge zwischen Diabetes mellitus und Erkrankungen der Leber und der Gallenwege Marburg Bauer 1938 — SHELDON J H Haemochromatosis London Oxford Univ Press 1935

WARREN S The pathology of diabetes mellitus 2 Aufl 1938 und 3 Aufl mit LE COMPTE 1952 Philadelphia Lea a Febiger

II Einzelarbeiten (erster Teil)

BAILEY C The digestive system in diabetes bei JOSLIN u Mitarb (Z) 8 Aufl S 501 1946 — BERNARD CL Leçon sur le diabète Paris 1877

DROLLER Brit Med J 1945 623

EISELE Ann Surg 118 107 (1943) — ENGEL A Z klin Med 141 92 (194)

FALTA W Med Klin 1935 1157 — M and M FELDMAN Diab 3 305 (1954) — FERGER Z klin Med 119 81 (1931)

GLÉNARD Lyon méd 1890 — GRAY HOOK and BATTY Ann Int Med 24 72 (1946)

KATSCH G Arch Verdauungs krkh 43 2?4 (1928) — Jkurse arztl Fortbildg ?1 1 (1930) — KLECKNER M S and others Amer J Med Assoc 107 147 (1935) — KRANES JONES ROOT and MALLORY New England J Med 214 1314 (1936)

MALLORY PARKER and NYE J Med Res 42 461 (1921) — MALMROS WILANDER and HERNER Brit Med J 1914 936 — MARBLE WHITE BOGAN and SMITH Arch Int Med 62 740 751 (1938) — MARBLE A and SMITH Ann Int Med 12 159_ (1939) — MENTZER C Arch Surg 14 14 (1927) — MEULENGRACHT E zit nach FALTA Med Klin 1935 115 — MEYER Arch Int Med 47 182 (1931)

PAVEL J et J FLORIA Maladies de vesicul biliaire et diabète Acta gastro enterol belg 10 104 (1947)

QUINCKE H Berl klin Wschr 1876 529

RABINOWITCH Canad Med Assoc J 14 296 (1924) — Brit J Exper Path 17 249 (1936)

SOMOGYI M J of Biol Chem 134 315 (1946) — STOKES J and NEEFE J Amer Med Assoc 127 144 (1945) — STRIECK F Diabetes und Lebercirrhose Dtsch Arch klin Med 178 167 (1935)

TEDSTROM BOND OLMSTEDT and MOORE J Med Assoc 87 1603 (1926) — TERBRUGGEN Klin Wschr 1937 161

VOLTA S D Arch of Path 31 255 (1954)

WELLER E Über Hepatitis bei Diabetes Dtsch med Wschr 1949 1227 — WHITE P zit bei BAILEY C C — WOHRMANN W Z klin Med 108 646 (1928)

Einzelarbeiten (zweiter Teil)

ASCHOFF L Pathologische Anatomie Bd II Spezieller Teil 4 Aufl Jena Gustav Fischer 1919

BASSLER and PETERS zit. nach BOLLER (Z) S 474 — BORDLEY Bull Hopkins Hosp 4 113 (1930) — BOULIN P Etude statistique de 70 cas de diabète bronzé Presse méd 53 3-6 (1945) — BOULIN P et P UHRY Diabète bronzé Acta gastro enterol belg 1- 540 (1949)

JAQUES W F New England J Med 249 44 (1953)

KNICK B Hamatogene Hepatitis und Diabetes mellitus Dtsch Z Verdgs usw Krkh 10 96 (1950)

LAWRENCE R D Hemochromatosis in three families and in a woman Lancet 1949 736 — LOFFLER W Über die Haufung von Icterus simplex bei Diabete Schweiz med Wschr 1943 195 — LOHR K u H PEINWERK Konkordantes Auftreten von Lebercirrhose und Diabetes mellitus (Hämochromatose) bei eineiigen Zwillingen Dtsch Arch klin Med 00 53 (1952)

MARBLE A and C C BAILEY Hemochromatosis Amer J Med 11 590 (1951) — MELLINGHOFF E u DUENING Virushepatitis bei Diabetes mellitus Dtsch Arch klin Med 196 569 (1950)

SCHNEEWEISS J Dtsch med Wschr 19 6 1956

WILDER R M Clinical diabetes and hyperinsulinism S 09 Philadelphia W B Saunders Company 1940

4) Andere Pankreaserkrankungen

Der Inselapparat der Bauchspeicheldruse kann im wesentlichen in 2 Formen erkranken entweder als D m oder als Hyper Insulinismus Im ersten Falle handelt es sich um eine Unterfunktionskrankheit im zweiten um ein Überfunktionsleiden Betroffen sind in beiden Fallen nur die β Zellen des Inselapparates Dieser enthalt aber noch zwei weitere Zellarten die α Zellen und die noch umstrittenen D Zellen von BLOOM von denen hier abgesehen werden soll Gibt es auch eine *Erkrankung der α Zellen?* Wir wissen daruber bisher nichts weder in morphologischer noch in klinischer Beziehung Sicher ist nur daß die α Zellen sich nicht an den diabetischen Veranderungen beteiligen weder quantitativ noch qualitativ Auch die Funktion der α Zellen ist noch nicht uber jeden Zweifel geklart Sie werden teils als Produktionsstatten des DRAGSTEDTschen *Lipocaic* teils als Lieferanten des *Glucagon* von BURGER in der amerikanischen Literatur auch hyperglykamisch glykogenolytischer Faktor (HGF) genannt betrachtet (Naheres daruber im theoretischen Teil S 598)

Nach den neuesten Untersuchungen von SUTHERLAND u Mitarb sowie GAEDE FERNER u CASTRUP u a (Lit bei BURGER) ist es aber außerst wahrscheinlich daß die α Zellen die Produzenten des Glucagons sind Theoretisch ist es durchaus moglich daß es einen Glucagondiabetes gibt oder daß sich das Glucagon kontrainsular beim D m beteiligen kann aber vorlaufig fehlt noch jeder Beweis dafur Auch morphologisch sind bisher m W noch keine Hypertrophien vermehrte Aktivitat oder Zellvermehrung festgestellt worden aber die Histologie der α Zellen steht trotz der genannten außerordentlich wichtigen Arbeiten noch zu sehr in ihren Anfangen

Eine weitere Frage betrifft die *Beziehungen zwischen innerer und außerer Sekretion des Pankreas* Schon altere Autoren wie v HANSEMANN LOMBROSO u HERXHEIMER hatten sie vermutet PRATT u SPOONER haben zuerst die Behauptung aufgestellt daß eine Storung der außeren Sekretion zu einer Verminderung der inneren fuhre aber erst LA BARRE u seine Mitarb haben hier eine Klarung gebracht Nach diesen Untersuchungen fuhrt eine Behinderung des Abflusses des außeren Sekretes zu einer Reduktion der Insulinsekretion Kommt es durch Unterbindung der Ausfuhrungsgange zu einer Entartung der Druse so steigt nach Zuckerinjektion die Insulinproduktion wieder an Umgekehrt bedingt Hyperinsulinamie eine Abnahme der außeren Sekretion Nach diesen Experimenten mußte man beim D m auch Storungen der außeren Sekretion erwarten Diese sind aber anscheinend sehr selten und wenn sie uberhaupt beobachtet werden (JONES CASTLE MULHOLLAND u BAILEY) so bewegen sie sich in entgegengesetzter Richtung wie im Tierexperimente Es kommt zu einer Hypochylie mit herabgesetzter Wirksamkeit der Pankreasfermente Die Inselerkrankung greift

anscheinend auch morphologisch niemals auf das exkretorische System uber weil Inselsystem und Excretdrusen trotz aller Nachbarschaft und vielleicht sogar genetischer Beziehungen sehr scharf voneinander geschieden sind Auch in der Sonderanlage beider Systeme bei einzelnen Tierarten (z B Selachiern) kommt das zum Ausdruck

Es ist daher auch nicht erstaunlich daß eine *Entzundung des Pankreas* nur selten den Inselapparat mitbetrifft und so einen D m bedingt Akute Pankreatitis *mit und ohne Fettgewebsnekrose fuhrt haufiger zeitweise zu einer* Hyperglykamie (SHUMAKER u a) seltener zu einer Glykosurie Es kann aber auch zu einem echten D m kommen wie die Beispiele auf S 596 und Beobachtungen von CALDWELL sowie HOIGUÉ und ZOLLIKOFER zeigen zu einem Sekundardiabetes wie KATSCH (1928) *ihn bezeichnet*

WARFIELD beschrieb 11 Falle dieser Art darunter 4 eigene UMBER (Z) 16 wobei er annimmt daß ein hereditar belasteter Inselapparat vorliegt (weitere Lit und eigene Beobachtungen bei JOSLIN u Mitarb 1946 S 207) Autoptisch wurde sie von WARREN in 2 4% seiner 484 Diabetikersektionen festgestellt

Ahnlich wie die akute Pankreatitis wirken Schuß und Stichverletzungen sowie schwere stumpfe Gewalteinwirkungen hier sogar manchmal wie in dem einen von mir beobachteten und spater ausgeheilten Falle bei einem von Geburt an hochstwahrscheinlich normalen Inselapparat

Seltener schließt sich ein Diabetes an eine chronische Pankreatitis an wenn wir von luischer Form (Lit bei FALTA) und der sekundaren cholecystopathischen die schon besprochen wurde absehen Die chronische Pankreatitis ist sehr viel haufiger als die akute wird aber oft ubersehen oder falsch gedeutet wie KATSCH *mit Recht betont Linksschmerzen mit HEADscher Zone* und Sekretanomalien sind die fuhrenden Symptome [nahere Diagnostik bei KATSCH u Mitarb (Z)]

KATSCH hat mehrere solche Falle beschrieben und zusammengestellt und neuerdings hat auch HOFF [zit bei KATSCH (Z)] wieder auf ihre Bedeutung hingewiesen

Auch fur mich unterliegt es keinem Zweifel daß eine chronische Pankreatitis einen D m auslosen kann aber wahrscheinlich nur wenn es sich um ein kongenital minderwertiges Inselsystem handelt

Auch Pankreassteine konnen zu einem Diabetes fuhren Die erste derartige Beobachtung stammt schon 1788 von CAWLEY An und fur sich sind solche Steine schon eine sehr seltene Erkrankung DILLON (Lit bei WARREN LE COMPTE) fand unter 2800 Autopsien des Pennsylvania Hospitals nur 2 Falle und nur einer von ihnen hatte im Leben eine Glykosurie OSER bespricht 1898 die ersten 70 Falle Von LUDINS 542 Leichen hatten 5% Steine SEEGER konnte bis 1928 nur 104 in der Literatur ausfindig machen *davon 24 mit Glykosurie oder D m verzeichnet die Mayoklinik berichtet uber 25 In den letzten Jahren sind noch 39* neue von GAMBILL u PUGH nur zum Teil mit D m kompliziert dazugekommen JOSLIN sah in seinem gewaltigen Krankengute nur 3 NAUNYN u C v NOORDEN haben anscheinend uberhaupt keine beobachtet

Auch im autoptischen Material von Diabetikern sind Pankreassteine außerordentlich selten So beobachtete WARREN sie bei 527 Sektionen nur dreimal

Ich sah 2 derartige bisher nicht beschriebene Falle von denen einer mit charakteristischem Rontgen und Sektionsbefund hier kurz wiedergegeben sei

51jahriger Reichsbahnoberrat K Dy 29 4 31 in bewußtlosem Zustand von Mergentheim in die Klinik eingeliefert Anamnese von den Angehorigen anscheinend keine erbliche Belastung häufiges Potatorium 1927 Auftreten eines Diabetes anscheinend auch damals schon Lebervergrößerung zeitweise leichter Ikterus Seit August 1930 zunehmender Ascites und Insulinbehandlung von SCHONDUBE (Frankfurt a M) Pankreassteine vermutet

Bei der Aufnahme Coma hepaticum mit typischem Foetor Subikterus Urobilin und Urobilinogen + + starker Ascites Leber nicht zu fuhlen Im Urin 28 99 g Zucker Aceton +

Blutzucker 0 280° Rest N 38 mg ° In der Fol_ez e t Kh Stoffwechsel be 80—100 g Kh und 50—70 E Insulin normalis ert Auf hocl prozent _e ntravenose NaCl Losun_en Cardiazol Lobelin Bese t gung des ausgesp o henen Komas aber meist mehr oder wenı_er desor ent ert meist kritiklose Euphorie heiratet in diesem Zustand seine Haushälterin

Pönt_enologiscl ein bre tes Band von Kalkschatten die mindestens zum Teil auf Pan kreassteine sehr verda ht g s nd 6 6 L ter Asc tespunkt on mit s = 100 R valta negat v steril 5 6 nacl vorausgegan ener le cl t fieberhafter Bronch t s erneutes s hweres Coma hepat cum m t Ex tus am 6 6

Kl n sche Diagnose Lebercirrhose m t Asc tes und varicosen Blutungen hochgradige Chalikose von Gallenblase und Pankreas m t D abetes (Pankreasc rrhose ?) Bronchopn u monische Herde?



Abb 61 P nk as Abb d g a d D rs g d P k se k kung n KAT CH u d GÜLZOW H ndb nn M d Bd III 4 A f 19 3)

Obd kt on (Dr WILLER vom Pathologiscl en Inst tut Würzburg) Anatomische Diagnose Pankreassteine Ranula pancreat ca Atrophie des Pankreas Lebercirrhose Oesophagus var cen A c tes Bronchopneumonie Lungenodem Zahlre che Ste ne bis zu K rschenkern größe im Pankreas Pankreasparenchym bis auf makroskopisch kaum erkennbare Reste reduz ert und durch hartes und derbes Narben_ewebe ersetzt Keine Gallenste ne

Es unterliegt wohl ke nem Zwe fel daß in d esem Falle der D m durcl d e zahl re chen zum Te l sehr großen Steine und d e dadurch bedingte Pankreascirrhose be d ngt war

D e *D agnose der Pankreassteine* kann erl ebl che Sch er gke ten bere ten und w rd m Leben oft n cht gestellt In typ schen Fällen kommt es zu heftigen Kol ken d e aber im Gegensatz zu anderen n der M tte des Le bes lokalisiert werden Verwechslungen m t Cholelith as s Ulcus oder Colospasmen sind fast die Regel Gewohnlich br ngt erst d e Rontgen ntersuchung d e Aufklarung aber auch d e kann manchmal versagen wenn d e Ste ne sehr kle n s nd Immer bestehen part elle Sekretstauungen d e zu Entzundun_en der Ausfuhrungsgange und Übergre fen auf das exkretorische Parenchym im Sinne e ner part ellen oder gene ral s erten Pankreat t s ful ren

LAZARUS fand n 40% se ner Ste nl ranken Storungen des Kh Stoffwechsels davon me st ma festen D abetes

Auch Abscesse Nekrosen *Cysten* und *Pseudocysten* des Pankreas konnen zu diabetischen Storungen fuhren

Hinsichtlich des Pankreascarcinoms sei auf das Kapitel maligne Tumoren verwiesen

Zum Schluße noch ein Wort uber die Folgen einer Totalentfernung des Pankreas wie sie manchmal wegen Carcinom schwerer Lithiasis Insulinom usw erforderlich ist Nach WHIPPLE ROCKEY COLDNER u CLARK RICKETTS DIXON u a kommt es dann zur Entwicklung eines D m der aber *merkwurdigerweise schon mit* 30—40 E kompensiert werden kann vermutlich wegen Fortfall der hyperglykamisch wirkenden α Zellen der Lieferanten des Glucagons Im ganzen sind bis 1954 25 Falle von totaler Pankreasektomie beim Menschen mitgeteilt (Lit und eigene Beobachtungen bei DITURI)

Literatur

I Zusammenfassende Darstellung (Z_{II})

Neueste Zusammenfassung bei G KATSCH u GULZOW Die Krankheiten der Bauchspeicheldruse Dieses Handbuch 4 Aufl Bd III/2 1953

II Einzelarbeiten

LA BARRE et G BOOLEMANN C r Soc Biol Paris 108 227 (1931) — LA BARRE J Verh der Ges fur Verdgs u Stoffwechselkrkh 14 Tagg S 290 1938 — LA BARRE et P DESTRÉE Arch internat Physiol 31 121 (1939) — BLOOM zit bei WARREN u LE COMPTE — BURGER M Insulin und Glukagon zit inn Med 2 311 (1947)

CALDWELL R K New England J Med 251 228 (1954) — CAWLEY T London Med J 4 289 (1788)

DITURI B New Engl J Med 251 13 (1954) — DIXON C F u a Total pancreatectomy for carcinoma of the pancreas in a diabetic person Arch of Surg 52 619 (1946)

GAEDE FERNER u KASTRUSS Klin Wschr 1950 388 — GAMBILL E E and D G PUGH Pancreatic calcification Study of clinical and roentgenologic data on 39 cases Arch Int M d 81 301 (1948) — GOLDNER, M and D E CLARC J Clin Endocrin 4 194 (1944)

HANSEMANN D v Z klin Med 26 191 (1894) — HERXHEIMER, G Dtsch med Wschr 1906 829 — HOIGUÉ A u H ZOLLIKOFER Schweiz med Wschr 1954 599

JONES CH M W B CASTLE H B MULHOLLAND and F BAILEY Arch Int Med 35 315 (1925)

KATSCH G u J BRINCK Krankheiten der Bauchspeicheldruse In Handbuch der inneren Medizin 3 Aufl Bd III/2 S 1019 1938

LAZARUS Z klin Med 51 95 (1904) 5 146 (1904) — LOMBROSO U Arch di Fisiol 3 205 (1906) — LUDIN Arch Verdauungs Krkh 63 273 (1938) u mit SCHEIDEGGER Klin Wschr 1941 690

OSER Practic diseases of the liver S II Philadelphia Lea a Febiger 1911

PRATT J and L H SPOONER Arch Int Med 24 665 (1911)

RICKETTS H u a Effects of total pancratectomy in a patient with diabetes Amer J Med 1 229 (1946) — RICKETTS H T The diabetes of totally depancreatized man New York Diab Assoc Ser 32 1 (1948) — ROCKEY Ann Surg 118 603 (1943)

SEEGER Radiology 10 126 (1928) — SHUMAKER Ann Surg 112 177 (1940)

WARFIELD J Amer Assoc 89 654 (1927) — WARREN S and LE COMPTE The Pathology of Diabetes mellitus 3 ed Philadelphia Lea a Febiger (1952)

η) Andere Stoffwechsel und innersekretorische Erkrankungen

An erster Stelle ist hier die *Fettsucht* zu nennen Hier liegt nicht nur die weitaus haufigste sondern auch die wichtigste Kombination des D m vor wichtig vor allem darum weil hier auch kausale Beziehungen bestehen Vor allem JOSLIN hat immer wieder auf die Bedeutung dieses Zusammentreffens hingewiesen und in dieser Richtung ein großes Zahlenmaterial vorgelegt [JOSLIN u Mitarb (1946 S 65) vgl auch VILLALOBOS und RODRIGUEZ (1951)] Jenseits des 50 Lebensjahres ist D m bei Untergewichtigen selten Je starker das Untergewicht zu Beginn der Erkrankung um so geringer bei Erwachsenen die Wahrscheinlichkeit diabetisch zu werden Unter 4596 Zuckerkranken von JOSLIN waren 78 5% der Manner und 83 3% der Frauen mindestens 5% *ubergewichtig zur Zeit ihres* Maxi

malgewichtes Nimmt man das Gewicht zu Beginn des D m so sind die Zahlen etwas niedriger (62 7% bei Männern 67 4% bei Frauen) Eine ausgesprochene Fettsucht d.h ein Übergewicht von mindestens 20% lag bei Männern in 51% bei Frauen in 59 3% vor Etwas niedriger sind die Zahlen von C v NOORDEN u ISAAC (Z) mit 35% von SECKEL fur UMBERS Kranke mit 34 % und bei unseren Patienten mit 38%

Fast immer ist der Diabetes die zweite Krankheit Die Fettsucht disponiert zweifellos zu D m Zum Teil bestehen hier auch erbliche Zusammenhänge Die Fettsucht wird noch stärker vererbt als die Zuckerkrankheit Die angegebenen Prozentsätze bewegen sich zwischen 40—90 % (Lit bei HANHART) Beide Krankheiten kommen gehäuft in den gleichen Familien vor Trotzdem liegt meist eine exogene Fettsucht vor worauf C v NOORDEN mit Recht hinweist

Die Ursache für den sekundären D m ist zweifellos die dauernde vermehrte Belastung des Inselsystems bei Überernährung und Fettbildung so daß dieses schließlich bei Minderwertigkeit zum Erliegen kommt So konnten ALLEN u Mitarb schon 1919 bei partiell pankreatektomierten Hunden durch Überernährung vor allem mit Fetten einen D m hervorrufen In die gleiche Richtung weisen zahlreiche klinische Beobachtungen mit der Feststellung daß die Zuckerkrankheit bei latentem D m manifest wird sobald ein gewisses kritisches Körpergewicht überschritten wird

Die ungeheure Bedeutung des Ernährungszustandes für Auftreten Entwicklung und Verlauf geht am eindrucksvollsten aus den Erfahrungen beider Weltkriegs und Nachkriegsjahre hervor (vgl das Kapitel Mortalität und Morbidität S 589) Todes und Krankheitsziffern sinken mit zunehmender Dauer und Stärke der Unterernährung ab und sind heute wo die Ernährung wieder normal ist mit zunehmenden Gewichten wieder stark erhöht In der seinerzeit von mir geschaffenen Würzburger Diabetikerbetreuungsstelle hatte die Zahl der Neuerkrankungen bereits 1949 um das Dreifache gegenüber den Vorjahren zugenommen (Mitteilung H W HERING)

Für die Therapie der Kombinationskrankheit Diabetes — Fettsucht ist die Adipositas maßgebend Die Behandlung ist hier die gleiche wie sonst bei diesem Leiden (vgl das entsprechende Kapitel S 436)

Im Gegensatz zur Fettsucht ist die Kombination *Diabetes — Gicht* außerordentlich selten Das ist schon durch die Seltenheit der Gicht an sich bedingt Diese geht besonders aus den großen Mortalitätsstatistiken hervor

So fanden GUDZENT und HOLZMANN in Berlin unter 32089 Sektionen nur 76 = 2 4‰ EHRENMANN in München unter 22588 Autopsien nur 30 = 1 3‰ FUTSCHER in London unter 18000 Obduktionen 6 = 3 1‰ Gichtiker

In den Jahren der beiden Weltkriege und hinterher hat in Europa besonders Deutschland die Gicht noch weiter stark abgenommen

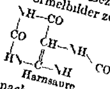
Die Angaben über das Vorkommen von Gicht bei Diabetikern wechseln sehr liegen aber in allen Fällen sehr niedrig NAUNYN (Z) gibt 2 3% für Straßburg CANTANI 0 5% für Neapel KULZ für Bonn 3 4% C v NOORDEN für Frankfurt und Wien 8% UMBER 5 % GRAFE 1 2 % (weitere Lit bei LOFFLER u KOLLER)

Abnorm niedrig sind die Zahlen von JOSLIN u Mitarb unter 1000 Zuckerkranken nur 1 Gichtiger = 0 7 ‰

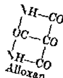
In allen Fällen mit Ausnahme der JOSLINchen Zahl liegen die Werte weit über der Häufigkeit des Vorkommens von Gicht bei Nichtdiabetikern Es besteht daher meines Erachtens kaum ein Zweifel daß der Gichtiker zu D m neigt Es ist das ohne weiteres verständlich da beide Krankheiten in hohem Maße erbbedingt sind und in einzelnen Familien gehäuft vorkommen In der Regel entwickelt sich der D m als zweite Krankheit nach langjährigem Bestehen einer Gicht (MINKOWSKI) Gewöhnlich ist es ein leichter Altersdiabetes oft gekennzeichnet durch hohe

Blutzuckerwerte und schwierige therapeutische Beeinflußbarkeit (C. v. NOORDEN). Manchmal werden die Gichtanfälle durch hinzutretende Zuckerkrankheit günstig beeinflußt (MINKOWSKI). Französische Autoren sprachen von einem Diabetes alternans, d. h. von einem Wechsel von gichtischen und glykosurischen Anfällen. Eine sekundär einsetzende Gicht verschlimmert oft den primären Diabetes (BOUCHARDAT). Die *Behandlung* dieser Kombinationskrankheit stößt auf keine Schwierigkeiten. Diätetisch handelt es sich um eine purinarme Diabetikerkost (weiteres im Gichtkapitel).

Anhangsweise sei erwähnt, daß neuere experimentelle Untersuchungen sehr enge Beziehungen zwischen D. m. und Harnsäurestoffwechsel nahelegen. GRIFFITH beschrieb 1948 geradezu einen Harnsäurediabetes, indem er bei SH-arm ernährten Kaninchen mit sehr niedrigem Blut-Glutathiongehalt durch intraperitoneale Injektionen von Harnsäure eine langdauernde Hyperglykämie erzielen konnte. Ob diese Beobachtungen, die bisher übrigens nur zum Teil (BAILEY) bestätigt wurden, für die genuine menschliche Zuckerkrankheit von Bedeutung sind, scheint mir vorläufig sehr fraglich. Immerhin erblickt hier JOSLIN für die Zukunft therapeutische Möglichkeiten vielleicht im Sinne einer Glutathiontherapie des D. m. Theoretisch sind auch nahe Beziehungen zwischen Harnsäure und Alloxan gegeben, wie folgende Formelbilder zeigen:



Harnsäure



Alloxan

Das Alloxan ist demnach um 1 Harnstoffradikal ärmer als die Harnsäure. Außerhalb des Körpers kann Harnsäure, wie schon LIEBIG und WÖHLER 1838 feststellten, leicht in Alloxan übergeführt werden. TOPSEN und RUBEN glauben, daß Alloxan im intermediären Stoffwechsel auftrete und in den Organen zu finden sei, was allerdings KAPNER u. Mitarb. leugnen [Lit. bei C. BAILEY u. E. FRANK (Z)]. Vorläufig spricht nichts dafür, daß es in der Genese des menschlichen D. m. eine Rolle spielt, obwohl beide Formen der Zuckerkrankheit sehr große Ähnlichkeiten miteinander besitzen.

Von *innersekretorischen Störungen* [vgl. dazu auch mein Referat (1951)] beim D. m. sind vor allem die *Sexualorgane* betroffen, und zwar meist sekundär. Impotentia coeundi oder generandi oder beides ist ein sehr häufiges und manchmal sehr frühes Symptom der Zuckerkrankheit. C. v. NOORDEN sah es in seinem großen Material im zeugungsfähigen Alter bei 50% seiner Kranken. JOSLIN u. Mitarb. halten sie für relativ selten. Wichtige Lebensentscheidungen, vor allem die Frage der Eheschließung, werden durch solche Ausfallserscheinungen oft sehr wesentlich beeinflußt. Nachgewiesene Impotenz ist immer, soweit der Arzt etwas zu sagen hat, eine Kontraindikation vor allem, wenn auch eine Impotentia coeundi besteht, die in der Regel das Eheglück ruiniert. Die isolierte Impotentia generandi ist nur entscheidend, wenn auf Kinder entscheidender Wert gelegt wird.

C. v. NOORDEN und ISAAC (Z) widerraten ganz generell das Heiraten vor dem 30. Lebensjahr beim diabetischen Manne und in höherem Alter auch dann, wenn die Kh.-Toleranz unter 150 g/Tag liegt. Mir erscheinen diese Forderungen, vor allem die 2., zu rigoros, da wir heute dank dem Insulin durch zweckmäßige Behandlung und Lebensweise öfter die sexuelle Leistungsfähigkeit wieder herstellen können. Nur sehr schwere Diabetiker sollten nicht heiraten. Im übrigen muß die oft recht schwierige Entscheidung nach der Sonderlage des Einzelfalles unter Berücksichtigung auch der menschlichen Seite getroffen werden. Der Arzt darf hier nicht zu sehr Schicksal spielen. Auf die Frage der Eheschließung beim Zuckerkranken wird noch später näher eingegangen werden.

Auch die Sexualfunktionen der Frau können unter einem gleichzeitig bestehenden D. m. leiden. Die Libido ist oft herabgesetzt, besonders in schweren Fällen die Menopause manchmal beschleunigt. Öfter bestehen Amenorrhoen, die aber meist unter zweckmäßiger Behandlung wieder verschwinden.

Die Frage der Fertilität und Schwangerschaft wird in einem Sonderkapitel später behandelt werden.

Unter den anderen Inkretdrüsen steht *die Hypophyse* bzw. deren Vorderlappen durchaus an erster Stelle [vgl. die Zusammenstellung von BARTELHEIMER (Z) (1940)]. Sie spielt, wie experimentelle und klinische Untersuchungen vor allem der letzten Jahre ergeben haben, für die Entstehung und Gestaltung des D. m. eine maßgebende Rolle.

Von den experimentellen Ergebnissen seien nun die wichtigsten hier erwähnt (Näheres und Lit. im theoretischen Teil S. 560). HOUSSAY u. Mitarb. fanden als erste, daß die Entfernung der Hypophyse den Pankreasdiabetes bessert oder zum Verschwinden bringt.

Werden Hypophyse und Pankreas entfernt, so ist das Verhalten des Kh.-Stoffwechsels völlig von der Größe der Kh.-Zufuhr abhängig (vgl. die Zusammenfassung von HOUSSAYS Arbeiten in den letzten 25 Jahren in seiner *Monographie* 1942). Nachdem schon HOUSSAY gezeigt hatte, daß der Pankreasdiabetes durch Hypophysenvorderlappenextrakte verschlechtert wird, gelang es 1937 YOUNG, durch immer wiederholte derartige Injektionen besonders wirksamer Präparate einen echten permanenten Diabetes mit typischen irreversiblen Inselveränderungen zu erzeugen. Ursache dafür ist nach DOHAN u. LUKENS die chronische Hyperglykämie, die schließlich das Inselsystem zum Erliegen bringt, da Hyperglykämie und Inselzellenschädigung meist Hand in Hand gehen.

Insulin bei Kh.-armer und fettreicher Kost verhindert in der Regel den Hypophysendiabetes (HAIST, CAMPBELL und BEST) und läßt die β-Zellen intakt.

Auch beim genuinen menschlichen D. m. kann der Hypophysenvorderlappen eine entscheidende Rolle spielen. Sämtliche Über- und Unterfunktionszustände bedingen in einem hohen Prozentsatze Veränderungen des Kh.-Umsatzes. Die Akromegalie geht nach CUSHING, DAVIDOFF, BORCHARD, ROOT (Z), ATKINSON u. a. in einem hohen Prozentsatze, der zwischen 25—40% schwankt, mit einer Glykosurie, in 12—17% mit einem permanenten D. m. einher, der durch gewisse Sonderheiten gegenüber dem gewöhnlichen D. m. ausgezeichnet ist. Diese bestehen in einer gewissen Unabhängigkeit der Glykosurie von der Höhe der Kh.-Zufuhr, einer verminderten Ansprechbarkeit auf Insulin bis zu weitgehender Resistenz und sehr selten auch eigenartigen paradoxen Insulinreaktionen. Das Inselorgan zeigt meist die gleichen Veränderungen wie beim primären Inseldiabetes.

Bei der zweiten Überfunktionskrankheit des Hypophysenvorderlappens, dem M. CUSHING, finden wir die gleichen starken Einwirkungen auf den Kh.-Umsatz. Auch hier besteht nach DAVIDOFF, CUSHING u. a. eine Glykosurie in 25%, ein echter D. m. in 15—50% (RAAB, KYLIN, BARTELHEIMER u. a. [Lit. bei BARTELHEIMER]). Merkwürdigerweise fanden ROOT und WHITE (Z) in dem ungeheuer großen Krankengute von JOSLIN (etwa 45000 Fälle) nur 2 Kranke mit sicherem M. CUSHING, ein sicheres Zeichen, wie selten diese Komplikation bei D. m. ist. Über 5 Fälle von D. m. infolge Hypophysenvorderlappennekrose berichteten kürzlich (1956) BRENNAN u. Mitarb. mit 3 Heilungen. Über das HOUSSAY-Phänomen beim Mann findet sich auch eine Mitteilung bei POULSON (1953) sowie McCULLAGH u. Mitarb. (1954).

BARTELHEIMER (Z) hat versucht, auch bei anderen Zuckerkranken, die keine sichere hypophysäre Erkrankung erkennen lassen, hypophysäre Züge zu entdecken und hat dementsprechend besondere Typen wie akromegalen Typ, CUSHING-Typ

oder MORGANI Typ mit der Trias Fettsucht Virilismus und Hyperostosis frontalis auf gestellt Wenn auch gewiß leichte hypophysare Funktionsanomalien haufiger vorkom men als man fruher annahm so gehort doch meines Erachtens eine große Phantasie dazu haufiger die genannten Typen herauszufinden Monosymptomatische Bilder wie etwa eine Hyperostosis frontalis die viel haufiger ohne D m vorkommt sind viel zu vieldeutig um etwas uber die Funktion der Hypophyse auszusagen Das geht nur auf Grund sorgfaltiger Funktionsprufungen die allerdings heute leider zum Teil noch recht unbefriedigend und strittig sind Die wichtigsten seien hier kurz erwahnt Vergroßerungen der Sella turcica im Rontgenbilde ophthalmoskopische Ver anderungen erhohter Grundumsatz oder herabgesetzte spezifisch dynamische Eiweißwirkung Veranderungen der Nierenschwelle (OBERDISSE) Belastungs proben mit Kh Insulin und Adrenalin Storungen des Wasserhaushaltes Blut zuckerveranderungen nach Kurzwellenbestrahlung der Hypophysengegend (SCHLIEPHAKE) Insulinresistenz und schließlich auch eine gewisse Periodizitat im subjektiven und objektiven Ablauf der diabetischen Symptome fur die meine Darstellung im Hdb der inneren Med 4 Aufl Bd VII/2 S 186 (1955) ein ein drucksvolles Beispiel gibt Nur bei positivem Ausfall eines großen Teils dieser Proben darf meines Erachtens eine hypophysare Überfunktion angenommen werden Fur alle trifft es nie zu

BARTELHEIMER u Mitarb haben versucht den besten Weg Klarheit zu be schaffen zu beschreiten namlich die diabetogene Substanz des Vorderlappens im Blute zu bestimmen

Vorlaufig gelingt das allerdings noch nicht doch konnte BARTELHEIMER in einigen Fallen mit einer modifizierten JORESschen Methode corticotrope Stoffe im Blutserum nachweisen

Es ist wohl richtig daß ein Teil der diabetogenen Vorderlappenwirkung uber die Nebennierenrinde geht wie zuerst J BAUER vermutete In gleichem Sinne spricht auch der Befund von LONG u LUCKENS daß Hypophysenvorderlappen praparate bei nebennierenlosen Tieren unwirksam sind So ist der Nachweis einer vermehrten Produktion des adrenocorticotropen Hormons (ACTH) doch von er heblichem Interesse selbst wenn man nicht ohne weiteres annimmt daß dieses Hormon ein Indicator fur die gesamte außerordentlich vielfaltige Funktionstatig keit des Hypophysenvorderlappens ist

Zuverlassige ACTH Tests sind in den letzten Jahren von amerikanischen Autoren besonders THORNE u Mitarb ausgearbeitet worden Sie sind allerdings brauchbar nur bei intakten Nebennieren Vermehrte Cortisonbildung Steigerung der Eosinophilen im Blute und vermehrte Ausscheidung von 17 Ketosteroiden im Harn sprechen fur gesteigerte ACTH Produktion

Der D m bei Hyperpituitarismus ist fast stets die zweite Krankheit Es ist anscheinend eine sehr große Raritat daß bei einer bestehenden Zuckerkrankheit sich sekundar ein Hypophysentumor entwickelt

Ebenso wie eine Überfunktion wirkt sich auch eine *Unterfunktion des Hypo physenvorderlappens* im Kh Stoffwechsel aus Ganz analog wie in den Tierversuchen von HOUSSAY u a resultiert eine Abschwachung eines vorhandenen D m Aller dings liegen bisher nur etwa 1/2 Dutzend Beobachtungen einer Kombination von D m mit SIMMONDSscher Kachexie vor so von BETTONI u ERLANDO SCHOTT FELDMAN WEISSENBECHER ALMY und SHORTS Die Falle sind sehr verschieden gelagert Mehrfach bestanden Komplikationen mit voraufgegangenen oder noch bestehenden Infekten Allen gemeinsam ist die oft sehr erhebliche Besserung des Kh Stoffwechsels und die Steigerung der Insulinempfindlichkeit Beides ging zu ruck wenn Vorderlappenpraparate oder Hypophysentransplantationen zur Besse rung der Kachexie verwandt wurden

Sehr interessant ist eine neuere Beobachtung von OBERDISSE bei einem großen Hypophysentumor, der zu einem D. m. geführt hatte, der dann nach Exstirpation durch Prof. TÖNNIS völlig verschwand. Auch Röntgenbestrahlung der Hypophyse kann manchmal günstig wirken (BALFOUR und SPRAGUE) und sollte in nichtoperablen Fällen stets versucht werden. Äußerst selten ist die Kombination von D. m. mit Diabetes insipidus. GREENE u. GIBSON (Lit. bei MALONEY) konnten bis 1939 nur 20 Fälle dieser Kombination in der Weltliteratur ausfindig machen, dazu sind nur wenig neue, so von MALONEY, RUTLEDGE und PYNEASSON hinzugetreten.

Selbst Diabetesklinker mit so großer Erfahrung wie C. v. NOORDEN, UMBER und FALTA beobachteten nie diese Verbindung und sogar JOSLIN nur einmal, wobei der D. m. die zweite Krankheit war.

Als Beispiel für diese Raritäten sei folgende eigene Beobachtung mitgeteilt.

9jährige Frau B. W. Keine erbliche Belastung. 1924 nach der Geburt auffallende Gewichtszunahme mit starkem Durst und großer Mattigkeit, vermehrter Haarwuchs im Gesicht. Menses verstärkt und verlängert. 1927 1?0 kg Gewicht. In den letzten Monaten 19?7 täglich über ?0 Liter Wasser getrunken (nachts Eimer vor dem Bett). November 1927 Auftreten von Fieber, Husten, Auswurf. Anfang Dezember zuerst Feststellung von Zucker. Entwicklung starker Stumpfheit mit Depression.

Bei der Aufnahme in die Klinik am 3. Dezember 19?7 1?3,8 kg bei 159½ cm Größe. Ungeheures Fettpolster, besonders am Stamm. Bauchumfang 153 cm, fast tierischer Blick. Bartwuchs an Kinn und Backen. 39,3° Temperatur, 120 Puls, 40 Atmung. Herz verbreitert, mit systolischem Geräusche. Leber und Milz vergrößert. Im Urin (4570 cm³) 3,?% Zucker = 147,2 g. Aceton +, Acetessig negativ, Alb., vereinzelte Leuko., Erythr. und hyal. Cylinder. Blutzucker 0,?5?%. Am 4. bis 5. Februar nach 60 g Brot und 1000 g Milch 6?00 cm³ Urin mit 2,?% Z (= 147 g). Gewichtsabnahme 4 kg. Am 2? Februar Fieber bis 40°, zunehmende Bewußtlosigkeit ohne KUSSMAULsche Atmung. 3×30 E. Insulin. Kardiazol viertelstündlich. Strophant. i. v. Nachmittags Temperatur 41,7 und 60 Atemfrequenz. Abends Exitus. Klinische Diagnose: Polyglanduläre Erkrankung mit Hypophysentumor, Diabetes mellitus und insipidus. Adipositas permagna. Zentrales Fieber (?). Nephropathie. Herzschwäche.

Pathologisch-anatomisch (Prof. KIRCH): Cystischer Hypophysentumor mit Blutung ohne wesentliche Verdrängung. Käsige, wahrscheinlich tuberkulöse Herde in der linken Nebenniere. Atrophie des Pankreas. Einige Cysten in beiden Ovarien. Deutlicher Thymusfettkörper mit Parenchymresten, hochgradige Fettleber, weit offenes Foramen ovale, ungewöhnlich starke allgemeine Adipositas. Fäulniserscheinungen.

Mikroskopisch: Hypophyse fast völlig zerstört und durch eine große Cyste mit blutigem Inhalt ersetzt. Kein Anhalt für Tumor oder Tuberkulose. Pankreas: Läppchen klein und durch viel Bindegewebe ersetzt. LANGERHANSsche Inseln nicht mehr zu erkennen. Schilddrüse: in den Follikeln wenig Kolloid. Abschilferung der Epithelien. Nebenniere links typisch tuberkulöser Käseherd, in der Nachbarschaft miliare Knötchen. Nebenniere rechts o. B. Keine Zeichen einer Pneumonie.

Auch in diesem bemerkenswerten Falle war der D. m. die zweite Krankheit. Es läßt sich schwer entscheiden, ob die schwere cystische Zerstörung auch des Vorderlappens der Hypophyse hormonal oder der Druck des großen Tumors auf das Zwischenhirn zentralnervös den D. m. zur Auslösung brachte.

Auch *Nebennierenfunktionsstörungen* können, wenn auch in geringerem Grade wie solche des Hypophysenvorderlappens, für Auslösung oder Verlauf eines D. m. von erheblicher Bedeutung sein, ganz analog den Tierexperimenten, in denen INGLE u. Mitarb. einen Steroiddiabetes erzeugen konnten. CONN u. Mitarb. konnten auch beim Menschen durch fortgesetzte Injektionen großerer Cortisonmengen eine Glykosurie erzeugen, die nach Aussetzen des Medikamentes wieder verschwand.

Beim Menschen handelt es sich bei den epirenalen Überfunktionszuständen sowohl um Tumoren oder Hyperplasien des Nebennierenmarks wie der Rinde, bei der Unterfunktion im wesentlichen um die ADDISONsche Krankheit.

Die sehr seltenen Marktumoren sind meist *Phaeochromocytome* [neueste Zusammenfassung bei SACK (1951) u. A. JORES (1955)], die neben der charakteristischen

Hypertonie in einem wechselnd angegebenen Prozentsatz auch zu einer Glykosurie oder noch seltener zu einem permanenten D m fuhren LOHMANN hat 11 derartige Falle aus der Weltliteratur *zusammengestellt und ihnen drei* eigene familiare zugefugt Ich selbst verfuge auch uber einen derartigen Fall Hier bestand allerdings nur wahrend der Anfalle eine Glykosurie Aus den letzten Jahren sind noch Beobachtungen von SPRAGUE und DE VRIES hinzugekommen

Gelingt es die Tumoren operativ zu beseitigen wie in den Fallen von DUNCAN DE VRIES SPRAGUE u Mitarb LOHMANN u a so kommt der D m entweder ganz zur Ausheilung oder es bleibt eine leichte Form ubrig In dem einzigen Falle von JOSLIN u Mitarb kam es allerdings zu keiner Veranderung in der Schwere der Erkrankung

Auch echte isolierte Rindentumoren sind großte Paritaten SHEPARDSON und SHAPIRO konnten nur 18 Falle aus der Weltliteratur zusammenstellen Der Operationseffekt ist hier der gleiche wie bei den Marktumoren Merkwurdigerweise lassen die haufigsten Nebennierentumoren die Hypernephrome den Kh Stoffwechsel fest immer unbeeinflußt

Sehr selten ist auch das Zusammentreffen von D m und *Nebenniereninsuffizienz* Die Hypoglykamie wurde bereits 1910 von POPGES als typisches Begleitsymptom des M Addison entdeckt Bis 1949 lagen nach KNOWLTON u KRITZLER nur 22 Falle mit 15 Sektionen in der Weltliteratur vor Dazu kommen noch zwei neue Falle von BALFOUR u SPRAGUE sowie CRAMPTON u Mitarb ferner Beobachtungen *der letzten Jahre von* PORTEONS KRAUTER *sowie* MUNRO *Im ganzen waren* es nach STANTON u Mitarb bis 1954 nur 47 Falle nach FABER u GRØNBACK bis 1956 55 Falle Selbst die JOSLINsche Klinik verfugt nur uber eine einzige derartige Beobachtung Zehnmal war der M Addison die zweite Krankheit funfmal traten beide Leiden gleichzeitig auf was fur eine gemeinsame in diesen Fallen wohl infektiose Genese spricht Die Nebenniereninsuffizienz besserte stets den *D m Es* kam zu starker Insulinempfindlichkeit und Neigung zu Hypoglykamien Mit der dringend notwendigen Hormonbehandlung verschlechterte sich dann wieder die Stoffwechsellage

Dank neuerer amerikanischer Untersuchungen besonders von THORNE u Mitarb haben wir heute die Moglichkeit die Funktion der Nebennierenrinde in relativ einfacher Weise zu prufen Ein Abfall der Eosinophilen 4 Std nach Injektion von Suprarenin welches die ACTH Bildung anregt auf 50% ein Absinken der 17 Ketosteroide und des Uropepsin im Harn sprechen fur eine Insuffizienz der Rinde

Die Therapie besteht in der Darreichung von großen Mengen von Nebennierenrindenpraparaten Ferner ist therapeutisch von Bedeutung daß sich nach ZIMMERMANN *u a durch intramuskulare Injektion* von 10 mg Desoxycorticosteronacetat in der Regel die Insulinempfindlichkeit steigern laßt Das gleiche hatten im Tierexperiment SAYERS und SAYERS schon vorher gefunden und auf eine Dampferwirkung der Desoxysubstanz auf die ACTH Produktion zuruckgefuhrt Schon vorher hatten meine fruheren Mitarbeiter KOHLER und FLECKENSTEIN gunstige Wirkungen von Injektionen von Desoxycorticosteronacetat (Percorten) bei Diabetikern im besonderen auch auf die Insulinresistenz festgestellt

Am langsten bekannt ist der *Schilddruseneinfluß* auf den Kh Stoffwechsel Kombinationen von Hyperthyreoidismus und D m kommen in 1—5 6% vor [vgl JOSLIN u Mitarb (Z) S 728] Bei Thyreotoxikosen kommt es nach JOSLIN und LAHEY in 28—39% zu einer Glucosurie nach JOHNS Zusammenstellung in 0 5 bis 8 5% zu einem permanenten D m In etwa 85% ist die Schilddruse zuerst erkrankt Ein bereits vorhandener D m wird durch Hinzutreten einer Schilddrusenuberfunktion unter Insulinresistenz zunehmend verschlechtert durch operative

Beseitigung der kranken Schilddrüse gebessert Völlige Ausheilungen sind bisher anscheinend nicht beobachtet worden

Sehr viel seltener ist das Zusammentreffen von Myxödem und D m Nach JOSLIN u Mitarb (Z S 735) gab es bis 1942 nur 20 derartige Beobachtungen denen sie 7 neue eigene hinzufügten Besteht der D m schon vor der Schilddrüseninsuffizienz was anscheinend nicht die Regel ist so wird er durch Hinzutreten der zweiten Krankheit gebessert aber nie ganz geheilt Behandlung des Myxödems mit Schilddrüsenpräparaten verschlechtert dann wieder die Stoffwechsellage

Der Einfluß der *Nebenschilddrüsen* auf den D m ist noch ungeklärt wenn überhaupt vorhanden wohl sicher gering

Auch hinsichtlich der *Keimdrüsen* ist die Situation noch unklar und umstritten Es gilt das sowohl für den Einfluß großer Dosen von Sexualhormonen auf Blut und Harnzucker als auch für die Wirkung der Kastration (Lit bei PETRIDES) auf die Stoffwechsellage

Nach neuesten Untersuchungen von PETRIDES scheint es daß bei gleichzeitig bestehender Keimdrüseninsuffizienz Implantation von Keimdrüsenpräparaten eine günstige Wirkung nicht nur auf Allgemeinbefinden und Sexualsphäre sondern auch auf die Stoffwechsellage die stabiler wird ausüben Das kleine Material von 13 Frauen und 8 Männern gestattet allerdings keine Schlüsse hinsichtlich der Brauchbarkeit einer solchen Methode die theoretisch sich begründen läßt

Hinsichtlich von Beziehungen zwischen *Thymus und Kh Stoffwechsel* liegen nur die sehr umstrittenen und meist abgelehnten Untersuchungen von BOMSKOW u Mitarb vor ferner eine eigenartige Beobachtung von MAJOR und HELWIG bei einem komatös eingelieferten Kinde bei dem autoptisch eine ungewöhnlich große Thymus neben starken Drüsenschwellungen und Inselveränderungen gefunden wurde Ob hier kausale Zusammenhänge bestehen oder ein rein zufälliges Zusammentreffen wage ich nicht zu entscheiden

Die vorstehende Übersicht zeigt daß Kombinationen von D m mit anderen innersekretorischen Leiden doch im ganzen recht selten sind Auch abortive Funktionsstörungen lassen sich nach den umfassenden Untersuchungen von HORSTMANN (zit bei E GRAFE (Z)] an 107 Zuckerkranken bisher nicht fassen

Auf die *Therapie* der besprochenen Inkretkrankheiten näher einzugehen verbietet der Raum Im allgemeinen ist sie für die Kombinationskrankheit die gleiche wie für jede Einzelkrankheit wenn sie für sich allein bestünde

Literatur

Zusammenfassende Darstellungen (Z)

Adrenal cortex mit Beiträgen von G SAYERS F D W LUKENS H E HARRISON D J INGLE S F WILHELM P LEVINE and H F WEISBERG L J SOFFER J C SANDON E H VENNING and J S L BROWNE R J DORFMAN and R A SHIPLEY G W THORN and P H FORSHAM In S SOSKIN Progress in clinical endocrinology S 1 ff New York Grune & Stratton (1950)

BAER SPENCER u a The pituitary adrenocortical function Washington Army medic Library 19 0 — BARTELHEIMER Extrainsuläre hormonale Regulation im diabetischen Stoffwechsel Erg inn. Med 59 595 (1940) — Die Regulation des Kohlenhydratstoffwechsels beim insulären und extrainsulären Diabetes Z Verdgs usw Krkh 9 238 (1949)

FELLINGER K Endokrine Erkrankungen In BOLLERS Diabetes mellitus S 390 Wien u Innsbruck Urban & Schwarzenberg 1950

GRAFE E Der Diabetes mellitus als endokrine Regulationsstörung Ref auf der 51 Tagg der Dtsch Ges f Inn Med 1951 Verh S 1 6 (19)

HARTMANN F A and K. A BROWNELL The adrenal gland Philadelphia Lea a Febiger (1949) — HOUSSAY B A Etiology of diabetes Physic Bull 1 3 (1947) — Role de l hypophyse dans le métabolisme du hydrates de carbon et le diabète Fol endocrin 3 1 (1950)

JORES A Klinische Endokrinologie 3 Aufl Berlin Heidelberg *Springer (1950) und* Innersekretorische Krankheiten Einleitung Hypophyse Keimdruse Nebennieren Hdb d. inn Med 4 Aufl Bd VII/I S 1 (1955)

MEANS J H The thyroid and its diseases 2 Aufl Philadelphia—London—Montreal J B *Lippincott Company (1948)*

POOT H F and P WHITE Clinical disorders of the glands of internal secretion complicating diabetes in JOSLIN u Mitarb Treatment of Diabetes mell (Z_1) S 713 (1946)

THADDEA Erkrankungen der Nebennieren *Erg inn Med 54 753 (1938)*

WILLIAMS R H Textbook of endocrinology Philadelphia u London W B Saunders Company (1950)

Ein elarbeiten (erster Teil)

ALLEN F M J Metabol Res 3 61 (1923) — ALLEN F M and ROWTREE Endocrinology 15 97 (1931) — ATKINSON Endocrinology 17 308 (1936) 20 245 (1938)

BAUER J Klin Wschr 1933 1553 1935 361 —BOMSKOW CHR *Erg inn Med 6° 664* (1942) — BORCHARD Z klin Med 66 332 (1908) — BOUCHARDAT De la glycosurie de diabete sucre Paris 1875 — BRENNAN C F and others Lancet 12 (1956)

CUSHING H Bull Johns Hopkins Hosp 50 137 (1932) — J Amer Med Assoc 99 280 (1932)

DAVIDOFF L M and H CUSHING Arch Int Med 39 673 (1927)

FALTA W Diabetes und Hypophyse 52 Kongreß fur Inn Med Verh S 4°4 1940

GUDZENT F u HOLZMANN Z *Klin Med 106 117 (1927)*

HANHART E Erbpathologie des Stoffwechsels In Handbuch der Erbpathologie Bd 4 Teil 2 S 706 1940 — HOUSSAY B A Klin Wschr 1933 733 — Endocrinology 30 884 (1942) (Zusammenfassung)

JOHN H J Arch Int Med 34 489 (19?6) — J Amer Med Assoc 99 6 0 (193?) — JOSLIN E P and F H LAHEY Amer J Med Sci 176 1 (19?8) — Ann Surg 100 6?9 (1934)

KOHLER V *Klin Wschr 1941 844* — KOHLER V u A *FLECKENSTEIN Dtsch Arch* Klin Med 189 530 (1942) — KRAUTER H Wien Z f inn Med 36 2. (1953)

LABBÉ M Nederl Tydschr Geneesk 81 237 (1937)

MAJOR and HELWIG J Amer Med Assoc 86 1766 (1926)

OBERDISSE K Untersuchungen am pankreaslosen Hunde zur Frage des BOMSKOWschen Thymushormons Klin Wschr 1942 278 — Insulinresistenz und Diabetes mellitus Dtsch Arch Klin Med 193 274 (1948)

POLLAK L *Wien Klin Wschr 19?5* — *PORGES O Z klin Med 69 341 (1910)* — PORTEONS A M New Zealand Med J 54 18 (1953) — POULSON J E Diab 2 ? (1956)

RALLI E Arch Int Med 47 3-9 (1931)

SECKEL H Z klin Med 102 195 (1925) — SHEPARDSON H C and G K WEVER Internat Clin 4 133 (1934)

UMBER F Med Klin 1924 1 — UNVERRICHT Dtsch med Wschr 19-6 1298

VOLHARD F Die doppelseitig hamatogenen Erkrankungen der Nieren In Handbuch der *inneren Medizin 2 Aufl Bd VI* Teil 1 S 388 Teil 2 S 1742 1931

WILDER P M Arch Int Med 38 236 (19-6)

ZIMMERMANN W Vitamine und Hormone 5 1 (1944)

Ein elarbeiten (zweiter Teil)

ALMY and SHORTS J Clin Endocrin 7 ?96 (1949)

BAILEY C C *Alloxandiabetes in JOSLIN u Mitarb (Z_1) 8 Aufl S 178 1946* —BAILEY C C and J COLLINS WILLIAM Personl Mitt zit bei A E RENOLD u A MARBLE Einige Gesichtspunkte der neueren Diabetesforschung in den USA Schweiz med Wschr 1949 565 — BALFOUR W M and P G SPRAGUE Association of diabetes mellitus and disorders of the anterior pituitary thyroid and adrenal cortex Amer J Med 7 ?96 *(1949)* — BETTONI e ORLANDI Endocrinologia 7 34 (1934)

CONN J W L H LAWRENCE and M W JOHNSTON Studies upon mechanismus involved *in the induction with adrenocorticotropic hormone of temporary* diabetes mellitus in man Proc Amer Diab Assoc 8 215 (1948) — CONN J W L H LEWIS and M W JOHNSTON Science (Lancaster Pa) 109 279 (1949) — CRAMPTON J H S F SCUDDER and C W DAVIS Carbohydrat metabolism in the combination of diabetes mellitus and Addison s disease as illustrated by a case J Clin Endocrin *9 245 (1949)* — MCCULLAGH E P and J G ALIVATOS Diab 3 349 (1954)

DOHAN F C and F D W LUKENS Amer J Physiol 126 4?8 (1939) — DUNCAN L E *u a Ann Int Med 20 815 (1944)*

EHRENMANN zit nach A SCHITTENHELM OPPENHEIMER Hdb d Biochem 8 580 (19?5)

Faber V and Gronback Acta endo rinol (Copenh) 145 (19) — Feldman F J Susselman and B Lipetz Coincidence of diabetes mellitus and hypopituitarism Arch Int Med 49 3 (1947) — Futcher P B in W Oslers u F McCrae A system of medic 2 9 London (1915)
Griffith M J of Biol Chem 1 853 (1948) — Gudzent F Gicht und Rheumatismus Berlin Springer 1928
Haist Cambell and Best New England J Med 2 3 607 (1940) — Hensch P J Kendall u a Proc Staff Med Mayo Clin 24 181 (1949)
Ingle D J Proc Soc Exper Biol a Med 44 1 6 — Iversen M Diabetes and myxoedema Arch med scand 13 III 217 (1950) — Joslin E P Treatment of diabetes mellitus Amer Med Assoc 139 1 (1949)
Kaiser K Über die Kombination von Morbus Addison mit Diabetes mellitus Ärztl Wschr 1950 3 2 — Knowlton A J and R A Kritzler The development of diabetes mellitus in Addisons disease Case report with autopsy J Clin Endocrin 9 36 (1949) — Kohler V u A Fleckenstein Der Einfluß des Desoxycorticosteronacetats auf den latenten Prädiabetes Klin Wschr 1943 18
Löffler W u F Kolier Die Gicht In Handbuch der inneren Medizin 3 Aufl Bd VI/2 S 850 1944 — Lohmann V Über Diabetes mellitus bei Nebennierenmark tumoren Dtsch med Wschr 1950 — Long Trans Stud Coll Phys Philad 21 (1939) — Luben and Tipsen Science (Lancaster Pa) 101 536 (1945) 103 634 (1946)
Minkowski Die Gicht In Nothnagels Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie Bd VII Teil 3 Wien 1903 — Maloney New Zealand Med J 38 63 (1939)
Navratil E Weibliche Geschlechtsorgane In Bollers Diabetes mellitus (Z1) S 568 1950
Oberdisse K Kohlenhydratstoffwechsel bei Erkrankungen im Sellabereich Dtsch Arch klin Med 198 07 (1951)
Petrides P Arch inn Med 1 (1950) — Pizo and Zollinger Endocrinology 21 3 (1937)
Putledge and Rynearson Proc Staff Med Mayo Clin 14 441 (1939)
Sack H Das Phaechromocytom Stuttgart Georg Thieme 19 1 — Sayers G u M A Sayers Pituitary adrenalsystem Recent progr in Hormonresearch 2 81 (1948) — Schreiber H and E L Severinghaus Misuse of insulin in the diabetic syndrome N Y State Med J 48 587 (1948) — Schroth F Simmonds che Kachexie und Diabetes mellitus Ärztl Forsch 3 1 9 (1949) — Shepardson and Shapiro zit nach Jores (Z11) — Sprague R G A B Hayles u a Steroid diabetes and alcalosis associated with Cushings syndrome report of a case isolation of 17 hydro oxycorticosterone (compound F) from urine and metabolic studies J Clin Endocrin 10 89 (1950) — Stanton u Mitarb Arch int Med 93 1911 (19 4)
Thorn and Clinton J Clin Endocrin 8 335 (1943) — Thorn u a Amer J Med 10 595 (1951)
Vetter H Wien Z inn Med 31 3 0 (19 0) — Vilalobos J J and R Podricuez Obesity Analysis of concomitan diseases in 00 cases Rev Invest Clin 3 43 (1951) — Vries A de M Rachmilewitz and M Schuwerl Peochromacytoma with diabetes and hypertension Report of cases cured by operation Amer J Med 6 51 (1949)
Young I G Permanent experimental diabetes by pituitary (ant lob) injections Lancet 193 37 — Biochemic J 3 513 (1938)

9) Erkrankungen der Zirkulationsorgane

Unter allen Komplikationen des D m sind die Krankheiten des Herzens und des Gefäßsystems die häufigsten und gefährlichsten Das wissen wir in vollem Umfange seit es gelungen ist Zuckerkranke genügend lange am Leben zu halten Der schon in einer früheren Auflage seines Standardwerks stehende Satz von F P Joslin Der Diabetiker lebt und stirbt in der arteriosklerotischen Zone besitzt heute erst recht seine Gültigkeit Wie die großen Mortalitätsstatistiken von Joslin u Mitarb (Z) über 8394 Todesfälle an D m zeigen sterben heute über $^{3}/_{4}$ dieser Kranken an Herz Gefäß und Nierenleiden Ja wir können sogar heute sagen daß jeder Zuckerkranke ihnen schließlich erliegt wenn seine Krankheit genügend lange gedauert hat und er nicht vorher das Opfer intercurrenter Leiden geworden ist Früher nahm man an daß das häufigere Auftreten von Herz und Gefäßleiden durch das Aufrücken der Zuckerkranken in die höheren Altersklassen bedingt wäre die schon schicksalsmäßig vermehrt zu diesen Aufbrauchkrankheiten neigen Das gilt auch sicher für viele Fälle Wir wissen aber heute auch

daß selbst das jugendliche Alter davon nicht verschont bleibt sofern der D m genugend lange dauert Ein paar neueste Statistiken mogen das illustrieren Unter 148 Zuckerkranken von dem Mitarbeiter von JOSLIN H F ROOT bei denen der D m zwischen dem 15 —30 Jahre einsetzte fanden sich nach 10 Jahren in 64% Retinablutungen und Gefaßbruchigkeit Bei einer Dauer von 5 Jahren treten sie fast nie auf Bei 7 von 12 Kranken die im Alter von 25—32 J starben fand sich eine Coronarsklerose mit teilweisem oder volligem Gefaßverschluß 6 von ihnen wiesen eine Nephrosklerose 3 eine intercapillare Glomerulosklerose auf Bei 192 Diabetikern von ROOT u Mitarb bei denen der D m vor dem 15 Lebensjahre begann und mindestens 20 Jahre dauerte bestanden rontgenologisch festgestellte Gefaßverkalkungen Albuminurie Hypertonie und Retinablutungen in 86% ! Nur 14% blieben aus unbekannten Grunden verschont Bei 142 Jugendlichen mit 15jahriger Krankheitsdauer betrug die Mortalitat an Arteriosklerose des Herzens und Nephritis 32 bzw 30% Unter 24 jugendlichen Zuckerkranken mit einem Durchschnittsalter von 33 5 J und einer Dauer des D m von 20—28 J fand sich 83 3% Arterienverkalkung Davon waren in 25% die Aorta in 45 8% die Beckenarterien und in 70 8% die Beinarterien betroffen Ganz ahnlich sind die Zahlen die E T BELL bei 606 Diabetikersektionen gewann Darunter befanden sich 39 Falle unter 30 Jahren Von diesen hatten 27 2% Gangran und Coronarschaden Bei 15 Fallen im Alter von 10—20 Jahren zeigten bereits 20% eine geringe Arteriosklerose Bei Kranken zwischen 20—30 Jahren war sie in 25% bereits sehr ausgesprochen

Die Kreislaufveranderungen um die es sich bei Zuckerkranken handelt sind in fallender Haufigkeit Retinopathien mit vermehrter Gefaßbruchigkeit Hypertonien und Arteriosklerose aller Arten und aller Sitze

Retinaveranderungen finden sich bei etwa 28% aller Zuckerkranken gegenuber 4 5% bei Nichtdiabetikern Glomerulosklerotiker zeigen sie in 15% der Falle (SAUER u KOCH) *Naher soll auf diese erst spater im Zusammenhang mit anderen* Augenveranderungen eingegangen werden aber schon an dieser Stelle sei betont daß Veranderungen der Retinagefaße so haufig und so fruhzeitig auftreten *daß wir heute verpflichtet sind bei jedem Diabetiker gleichgultig ob er Sehstorungen hat oder nicht* den Augenhintergrund immer wieder genau zu untersuchen oder untersuchen zu lassen Hinsichtlich des Vorkommens von *Hypertonie* bei Zuckerkranken und ihrer Haufigkeit gegenuber Nichtdiabetikern gingen fruher die Ansichten erheblich auseinander [Lit und umfassende eigene Untersuchungen CRASSOUSIS und POULIKAKOS (unter GRAFE)] Heute hat dieser Streit nur noch historisches Interesse denn es kann als gesichert angesehen werden daß der Diabetiker vor allem beim Vergleich mit gleichaltrigen Nichtdiabetikern haufiger eine Hypertonie aufweist

Einige an einem sehr großen Krankengut gewonnene Zahlen seien hier mitgeteilt C v NOORDEN u ISAAC (Z) fanden bei ihren 27000 Diabetikern in 46% eine Hypertonie uber 140 mm Hg MAJOR in jedem Falle beim Vergleich mit gleichaltrigen anderen Kranken und besonders deutlich gegenuber Gesunden In dem großen Krankengut von 175 an D m Gestorbenen von ROBINSON u BRUCER waren es 54% Bei 482 Kranken aller Altersklassen von ROOT (unter JOSLIN) stieg im Laufe einer 10jahrigen Beobachtung der Blutdruck um 10 mmHg in der Halfte der Falle wobei Kranke mit maligner Hypertension und kurzer Lebensdauer fortgelassen wurden Bei 1013 Diabetikern meiner fruheren Klinik betrug nach CRASSOUSIS u POULIKAKOS der Prozentsatz uber 150 mm Hg 29 4% bei einer Basis von 140 mm Hg hatte der Hundertsatz erheblich hoher gelegen

Alle die angefuhrten Zahlen die sich leicht erweitern ließen [vgl die Tabelle bei CRASSOUSIS u POULIKAKOS und in meiner Handbuchdarstellung (Z) S 194] zeigen in weitgehender Übereinstimmung daß der Diabetiker vermehrt zur Hypertonie neigt

MARAÑON fand sie sogar so häufig und zwar schon zu Beginn der Erkrankung daß er sie geradezu als prädiabetisches Symptom betrachtet Das scheint mir etwas zu weit gegangen Richtig ist allerdings daß – wie SCHWERS zeigte – bei essentiellen Hypertonikern zwar die Blutzuckernüchternwerte in der Pegel normal sind daß aber bei den üblichen Belastungsproben manchmal pathologische Kurven gewonnen werden die den Gedanken eines latenten D m nahelegen

Im allgemeinen zeichnen sich die Kombinationen von unkomplizierter Hypertonie und D m durch eine leichte Form beider Erkrankungen aus worauf schon JOSLIN (Z) aufmerksam machte Auch unter unseren 310 derartigen Kranken bestand nur in 7% ein schwerer D m

Wie ist diese Hypertonie die nicht durch Arteriosklerose oder ein schweres Nierenleiden bedingt ist zu erklären? KYLIN hat allerdings bei einem sehr kleinen Kranken gut in einem hohen Prozentsatz eine Insulinresistenz festgestellt und nimmt an daß eine Überfunktion des Hypophysenvorderlappens vorlage ohne dafür einen Beweis durch besondere Funktionsprüfungen zu erbringen JOSLIN(Z) und GROTE(Z) haben schon diese Deutung abgelehnt Auch ich halte sie nicht für richtig da in unseren schwersten Fällen von Insulinresistenz oft keine Hypertonie bestand In den Fällen in denen Nierenleiden und Arteriosklerosen vorliegen ist die Hypertonie eher verständlich denn wir wissen daß zu beiden Krankheitsgruppen der Diabetiker neigt Wie aber liegen die Dinge bei der essentiellen Hypertonie? Daß da Zusammenhänge bestehen ist wohl sicher aber wir können sie vorläufig nicht fassen

Ganz ähnlich sind die Verhältnisse bei der *Arteriosklerose* Auch hier ist früher darüber gestritten worden ob sie bei Diabetikern häufiger vorkommt früher einsetzt oder bösartiger verläuft als bei Nicht Zuckerkranken Heute wo wir durch Jahrzehnte auch jugendliche Diabetiker verfolgen können wissen wir mit Sicherheit daß ceteris paribus alle drei Fragen im positiven Sinne zu beantworten sind

Von 651 Diabetikern von JOSLIN u Mitarb (Z) aus den Jahren 1944—46 starben ganz unabhängig vom Lebensalter 67% an Arteriosklerose Je länger der D m dauert desto höher ist der Prozentsatz an dieser Gefäßkrankheit bei 5 Jahren sind es schon 80% und bei noch längerer Dauer sogar fast 100% Nach WARREN finden sich bei gestorbenen Diabetikern über 30 Jahren autoptisch in 97% Gefäßveränderungen Ähnlich hoch sind die Werte von M LABBÉ Diese Zahlen sprechen eine eindeutige Sprache

Die Beteiligung der einzelnen Organe an der Arteriosklerose auf Grund von 484 Diabetikersektionen betrifft nach WARREN das Herz mit 56 6% die Extremitäten mit 18 9% das Gehirn mit 12 6% die Nieren mit 3 5% und eine Generalisierung mit 8 4% Andere Statistiken weisen ähnliche Zahlen auf Stets steht das Herz an erster Stelle Im Leben ist die Arterienverkalkung natürlich viel schwieriger nachzuweisen und dementsprechend liegen die angegebenen Zahlen auch niedriger und schwanken sehr So fanden SCHWARZ bei seinen 1403 Kranken nur 153 mal eine Arteriosklerose BOWEN u KONIG jedoch bei Patienten über 40 Jahren in 63%

Erschütternd sind die Zahlen von PR WHITE u WASKOW bei Jugendlichen Von 220 Kindern bzw Jugendlichen die mindestens 20 Jahre ihren D m hatten ließen sich schon im Leben in 93% sklerotische Veränderungen feststellen Ähnliches berichten auch FANCONI u a Angesichts dieser Zahlen ist es meines Erachtens heute unmöglich den D m als prädisponierendes Moment für eine Arteriosklerose zu leugnen und konstitutionelle Faktoren anzuschuldigen wie UMBER (Z) es tat und ich auch früher geneigt war (GRAFE) es anzunehmen Gewiß spielen sie vor allem nach den Erbforschungen von WEITZ eine Rolle aber sicher nur eine untergeordnete Sicher ist auch worauf vor allem C v NOORDEN hinwies nicht jede Arteriosklerose beim Zuckerkranken der Grundkrankheit zur Last zu legen denn auch Überernährung Fettsucht Alkoholismus Nicotinabusus Lues

vielleicht auch gehaufte Infekte usw konnen eine Rolle spielen aber gewiß nicht eine entscheidende wie gerade die Beobachtungen an Kindern und Jugendlichen bei denen solche Schadigungen fehlen zeigen

Wie soll man diese Zusammenhange deuten? Zunachst bestehen keine Beziehungen zwischen Schwere des D m und Starke der Arteriosklerose Letztere kann sich auch bei leichten gut kompensierten Formen der Zuckerkrankheit einstellen Es besteht auch kein sicherer Unterschied in der Art der Gefaßveranderungen zwischen jungen und alten Diabetikern wenn auch im ersteren Falle mehr die kleinen Gefaße betroffen sind wie Retina und Glomerulus

Sind die Herz und Gefaßveranderungen *die Folge des D m oder gleichgeschaltete* Begleiterscheinungen denen eine gemeinsame unbekannte Ursache zugrunde liegt? Auch diese letztere Auffassung wird vertreten z B von BERTRAM (Z) aber wie will man sie beweisen?

Sind sie aber die Folge des D m wie ich mit den meisten Diabetesforschern annehmen mochte so fragt es sich welcher Faktor in dem krankhaften Geschehen beim D m der ursachliche ist

In Betracht kame in erster Linie die Hyperglykamie Fur Beziehungen zwischen Hyperglykamie und Kreislaufschaden sprechen die wichtigen Untersuchungen von PR WHITE bei 749 Kindern Hier entwickelte sich bei 50% der Kranken nach 15jahriger Dauer des Leidens eine periphere Arteriosklerose In 172 Fallen bestanden zweifellose Beziehungen zwischen Blutzucker und Arteriosklerose Diese fehlte bei Blutzuckerwerten unter 200 mg % Bei 200—299 mg % war sie in 18% bei Werten daruber in 28% feststellbar Diese Zahlen waren fast beweisend wenn nicht noch starkere Beziehungen zwischen Arteriosklerose und Hypercholesterinamie bestunden Bei Werten uber 300 mg % lag eine Gefaßerkrankung sogar in 79% der Falle vor Da man mit Cholesterinfutterung bei Kaninchen eine Arteriosklerose erzeugen kann und LEHNHERR in diabetischen Aorten großere Lipoid Fett und Calciumablagerungen als in den gleichen Gefaßen von Nichtdiabetikern fand sehen GORDONOFF RABINOWITCH JOSLIN ROOT u a in der Hypercholesterinamie die Hauptursache fur die schweren Gefaßveranderungen Dagegen spricht aber meines Erachtens sehr wesentlich daß die hypercholesteramischen Xanthosen nach S J THANNHAUSER u BÜRGER in der Regel nicht zu einer Arteriosklerose fuhren

Als sonstige Faktoren die der Entstehung der fruhzeitigen Arteriosklerose Vorschub leisten werden von JOSLIN ROOT ubermaßige Fettnahrung Fettsucht und Acidose angefuhrt Auch sie mogen vor allem in ihrem Zusammenwirken eine Rolle spielen *Vielleicht kommen auch noch unbekannte Faktoren dazu* Wie dem auch sei um die Annahme daß der D m einer Arteriosklerose erheblich Vorschub leistet kommen wir meines Erachtens nicht herum

Makroskopisch und mikroskopisch bestehen keine Unterschiede zwischen diabetischer und nichtdiabetischer Arteriosklerose Nur die Verteilung auf die einzelnen Korpergebiete ist anders Bei 434 Sektionen arteriosklerotischer Zuckerkranker von JOSLIN ROOT (Z) der Jahre 1944—1946 entfielen auf das Herz 64% auf das Gehirn 22% auf die Nieren 7% auf die peripheren Arterien (Gangran) 4% und auf andere Korpergewichte als Sitz der Erkrankung 3%

RICKETTS hat kurzlich darauf hingewiesen daß zwischen diabetischer und Altersarteriosklerose insofern Unterschiede vorhanden sind als erstere vor allem *die kleinen Gefaße betrifft Vor allem gilt das fur jugendliche Organismen*

Bemerkenswert ist vielleicht auch daß gerade an den kleinen Arterien sich experimentell durch die ubliche Lipoidfutterung keine Schadigungen erzielen lassen

Aus allen Statistiken geht heute klar hervor daß die *Hauptveranderungen an den Herzgefaßen* auftreten wahrend der Klappenapparat und das Myocard primar

durch den D m nie betroffen sind Die Krankheiten um die es sich hier handelt sind Angina pectoris Coronarsklerose Myocardinfarkt Coronarthrombosen

Coronarläsionen sind bei Zuckerkranken 3—4 mal bei Frauen sogar 5—10 mal so häufig wie bei Nichtdiabetikern gleichen Alters [Poot Gordon u White sowie Colwell (Z)] Bei 110 Autopsien der Jahre 1940—1946 von Millard u Root fand sich in 108 Fällen eine Coronarsklerose Todesursache war sie bei 6ɔl Fällen in 44 ɔ° Warren beobachtete bei 440 Diabetikersektionen frische oder alte Coronarinfarkte in 16% in 10 von 72 Fällen handelte es sich um eine Coronar thrombose ohne Infarkt Die neuen Zahlen von Feldman u Feldman mit 43 8% Myokardgefäßocclusionen und Infarkten bei 137 Sektionen gegenüber nur 20 1% bei Nichtdiabetikern waren noch höher

Bei diesen hohen autoptisch gefundenen Zahlen sollte man erwarten daß auch im Leben sehr häufig entsprechende klinische Erscheinungen vorhanden waren Das ist aber eigentümlicherweise nur im beschränkten Umfange der Fall So be zifferten Joslin u Mitarb (Z) das Vorkommen von Angina pectoris unter 10000 ihrer Diabetiker nur mit 4 1% eine Zahl die sich mit unseren eigenen Beob achtungen (4 5%) deckt Nach Falta (Z) begün tigen plötzliche Kh Einschrän kungen oder Entziehungen das Auftreten von Angina pectoris Das gleiche gilt für Hypoglykämien [Colwell (Z)] so daß z B Hetényi vor Insulin in solchen Situationen warnt Jeder sehr schwere Angina pectoris Anfall und erst recht jeder Myocardinfarkt pflegt in der Regel die Stoffwechsellage nicht nur vorübergehend sondern manchmal auch dauernd zu verschlechtern

Es ist das verständlich da öfter auch bei Nicht Zuckerkranken in solchen Zu ständen vorübergehend Hyperglykämien und Glykosurien auftreten ohne daß wir die Gründe dafür kennen Der Gedanke daß es sich dabei um Reflexvorgänge handelt die über das Zuckerzentrum oder das Inkretorium gehen liegt sehr nahe Jeder Angina pectoris Anfall oder Coronarinfarkt ist beim Diabetiker prognostisch sehr ungünstig Nach Poot u Graybill bedeutet er den Tod in durchschnitt lich zwei Jahren nach dem ersten Anfall

Es ist selbstverständlich daß die verschlechterte Coronardurchblutung sekun där zu Herzmuskelschädigungen führt Sie sind im EKG meist zu fassen Hep burn u Graham sowie später Stpeit u a fanden Veränderungen in 40—50% bei Zuckerkranken Meist sind es Veränderungen der T Zacken und Verlänge rungen des QS Intervalles Am häufigsten und stärksten ausgeprägt finden sie sich im Koma (Bellet u Dyer) und können mit diesem verschwinden Auch sonst können sie sich unter zweckmäßiger Behandlung zurückbilden nach Angina pectoris Anfällen bleiben sie allerdings in 60% bestehen (Root u Graybill)

Der unkomplizierte D m an sich führt wie umfassende Untersuchungen von Misske u Schütt sowie eigene Beobachtungen zeigen zu keinen Myocard störungen im EKG Voraussetzung sind wohl immer sekundäre oder gleichzeitige Coronarschädigungen

Ungewöhnlich gegenüber dem Nichtdiabetiker gleichen Alters ist die hohe Be teiligung der *Gehirngefäße* bei der Arteriosklerose mit etwa 15—20% Und zwar handelt es sich abgesehen von der Retina um vorwiegende Beteiligung der großen ren und mittleren Gefäße daher die häufigen Apoplexien bei Zuckerkranken

Die großen peripheren Arterien sind in etwa 20 % der Fälle von der Arterio sklerose ergriffen (Statistiken von Warren Morrison u Bogan Shephardson u a) Die klinischen Symptome sind die gleichen wie sonst Blässe und Cyanose *mit Kältegefühl Fehlen der Fußpulse* Paraesthesien und Schmerzen eventuell mit intermittierendem Hinken röntgenologisch Kalkeinlagerungen

Angesichts der schweren offenbar doch mit dem Grundleiden irgend in Zusam menhang stehenden Herz und Gefäßschäden drängt sich natürlich die Frage auf

ob es Maßnahmen gibt sie zu verhindern zu vermindern oder wenigstens hinaus zuschieben

Im hoheren Lebensalter in dem sowieso auch ohne Zuckerkrankheit die Auf brauchkrankheiten sich einstellen besteht dazu wohl kaum eine *Aussicht*

Wie aber ist es beim jugendlichen D m ? Soviel ich sehe gibt es hier vorlaufig nur ein Mittel, namlich gewissenhafte dauernde Regularisierung des Kh Stoffwechsels

Auch ROOT gibt ausdrucklich an daß die Arteriosklerose bei jugendlichen Zuckerkranken bei denen die Verhaltnisse noch am ubersichtlichsten *liegen um so* eher eintritt je schlechter der Diabetes behandelt wird ja haufiger Komas und Infektionen sowie Pyelonephritis oder sonstige Eiterungen hinzukommen In einer kurzlich erschienenen Arbeit von ROOT mit SINDEN u ZANCA wird dies zahlen maßig bei einem großen Material von 282 Fallen belegt Auf der anderen Seite kenne ich mehrere Diabetiker deren Krankheit ich uber 20—25 Jahre verfolge und die keineswegs gewissenhaft sind z T sogar schwere Komaanfalle sowohl diabetischer wie hypoglykamischer Art uberstanden haben ohne daß es zu irgend welchen Komplikationen auch nicht von seiten von Herz und Gefäßen gekommen ist Es handelt sich also um kein unvermeidliches Schicksal und wir wissen vor laufig nicht warum es manchmal dauernd sehr gut eingestellte Kranke ereilt und wenn auch sehr viel seltener andere die sich um ihre Krankheit nur ungenugend kummern verschont ROOT sah unter seinen 192 jugendlichen Diabetikern mit einer Krankheitsdauer von mindestens 20 Jahren bei 14% keine Gefäßkompli kationen ohne daruber Angaben machen zu konnen warum gerade diese Kranken frei blieben An die Moglichkeit einer individuell verschiedenen Gefäßresistenz gegen die Einwirkung der diabetischen Noxen muß naturlich wohl in erster Linie gedacht werden

Auf die *Behandlung der* bereits eingetretenen Gefaßschadigungen abgesehen von der Reguherung des Kh Stoffwechsels die naturlich nie irreparable Storungen beseitigen kann hier einzugehen wurde zu weit fuhren Sie ist im Prinzip die gleiche wie bei Nichtdiabetikern und im ganzen recht unbefriedigend Gegen Strophantin bestehen keine Bedenken Bei Angina pectoris haben sich mir intra venose Padutininjektionen sehr bewahrt

Einer Sonderbesprechung bedarf die diabetische *Gangran* Nach MORRISON starben vor der Entdeckung des Insulins 23% an dieser Komplikation nach der großen Mortalitatsstatistik von JOSLIN u Mitarb (Z) allerdings nur 3 7—4,2% Fur die ersten Jahre der Insulinara (1922—1936) geben diese Autoren 8 1% fur den Zeitraum von 1944—1946 nur 2 9% an In unserem eigenen Krankengut von *1934—1944* waren *es 8 4% Fur die Lebenden schwanken die Zahlen* zwischen 3 1% (WILDER u Mitarb) und 13% (ELIASON) [Lit und weiteres Zahlenmaterial bei JOSLIN u Mitarb (Z)]

Passeeinflusse spielen hier eine maßgebliche Rolle Obwohl bei Chinesen der D m annahernd ebenso haufig ist wie in Europa und USA aber anscheinend milder verlauft soll eine Gangran eine große Raritat sein die WANG bei 347 von ihm behandelten Kranken in keinem Falle sah Das gleiche gilt nach personlichen Mitteilungen japanischer Kollegen fur Japan in dem ubrigens auch der D m sehr viel seltener als bei uns und in England und Amerika ist

Es ist sehr fraglich ob es eine rein diabetische d h nicht durch Gefaßveran derungen bedingte Gangran gibt Die Pathologen bestreiten das ebenso lebhaft wie BUERGER New York einer der besten Kenner der Materie der auch stets Gefaß veranderungen fand die kaum Unterschiede gegenuber der senilen nicht diabe tischen Gangran erkennen lassen

JOSLIN ROOT (Z) behaupten allerdings daß histologische Unterschiede bestehen indem bei jungeren Diabetikern vor allem die Intima im Sinne einer schweren

Lipoidose betroffen ist während die Altersgangrän im Sinne von MÖNCKEBERG mit einer Verkalkung Nekrose und Sklerose der Media einhergeht

Eine jugendliche Gangrän gibt es anscheinend nicht Der jüngste Kranke von JOSLIN mit dieser Komplikation war 32 Jahre alt immerhin ein Alter in dem sonst keine Gangrän vorkommt Das Maximum des Auftretens liegt zwischen dem 50 und 60 Lebensjahr was zwar der Häufung des Grundleidens entspricht aber nicht dem Vorkommen einer Gangrän sonst

Die *Diagnose* der Gangrän stößt selten auf Schwierigkeiten Wichtig ist bei ausgedehnten Formen die nicht nur die Zehenspitzen betreffen sich Klarheit über die Ausdehnung der Gefäßverengerung bzw des Gefäßverschlusses zu verschaffen Es geschieht das am besten durch Thorotrastinjektionen in die Arteria femoralis und anschließende Röntgenaufnahmen die den Umfang des Gefäßverschlusses und der Kollateralbildungen deutlich erkennen lassen und damit eine gute Unterlage für die Höhe einer eventuell notwendigen Amputation liefern Selten sind Kombinationen mit Thrombophlebitis

In der *Prophylaxe* der Gangrän und erst recht im allerersten Anfang spielt eine tadellose saubere Fußpflege eine wichtige und oft entscheidende Rolle und POOT hat nicht ganz unrecht wenn er in der gemeinsamen Monographie mit JOSLIN und anderen Mitarbeitern schreibt daß wenn Zuckerkranke ihre Füße genau so sauber hielten wie ihr Gesicht eine Gangrän wahrscheinlich selten vorkommen würde

JOSLIN gibt hinsichtlich einer sorgsamen Fußpflege eine Reihe von eingehenden Vorschriften von denen die wichtigsten und zweckmäßigsten im folgenden gekürzt wiedergegeben seien

Anweisungen hinsichtlich Hautpflege 1 Täglich Füße mit Wasser und Seife waschen kräftig abtrocknen besonders zwischen den Zehen besser durch Druck als durch Reiben

2 Wenn die Füße trocken sind mit Lanolin einreiben bis die Haut weich ist Man achte darauf daß die Haut der Füße nicht schuppig und nicht zu trocken ist

3 Wenn die Füße zu weich werden reibe man sie täglich einmal mit Alkohol ein

4 Wenn die Nägel brüchig und trocken sind müssen die Füße jeden Abend eine halbe Stunde in warmes Wasser gestellt und mit Lanolin eingerieben werden Man reinige die Nägel mit Holzstab (nicht mit scharfen Instrumenten) schneide sie nur bei guter Beleuchtung und nach einem Reinigungsbad Man schneide die Nägel quer um Verletzungen zu vermeiden

5 Zu bevorzugen sind Schuhe mit leichtem Leder die gut passen und nicht zu eng sind

6 Barfußgehen sowie große Hitze oder Kälte an den Füßen ist zu vermeiden

Behandlung der Hühneraugen und Hornhautverdickungen 1 Tauche die Füße in warmes nicht heißes Seifenwasser Reibe mit Gaze und Feile die tote Haut an den Hühneraugen ab ziehe nicht die Haut ab Ein Hühnerauge kann mit Hühneraugentinktur behandelt werden Wiederhole die Behandlung 4 Tage lang Nach einem warmen Fußbad wird dann das Hühnerauge abfallen Wenn es nicht leicht ohne Blutung abgeht wiederhole die Behandlung noch 4 Tage

2 Hühneraugen oder Hornhautverdickungen dürfen nicht abgeschnitten werden

Anweisungen bei Hautverletzungen 1 Gute Frühbehandlung ist von großer Wichtigkeit Auch bei kleinen Wunden muß der Arzt sofort konsultiert werden

2 Fuß so hoch wie möglich lagern und nicht au gehen

3 Manche Chirurgen empfehlen gleich nach der Verletzung die Anwendung steriler Gaze die mit Alkohol getrankt ist Diese Alkoholtupfer sind 1 Stunde lang auf die Wunde zu legen

4 Sofort zum Arzt am besten zum Chirurgen gehen wenn Rotung Schmerzen Schwellung oder andere Zeichen der Entzundung am Fuße sich zeigen Hinzufugen mochte ich daß bei jeder großeren Verletzung oder bei Anzeichen von Entzundung prophylaktisch einige Tage Penicillin in Depotform zu geben ist Menge und Dauer hangt von den jeweiligen Wundverhaltnissen ab

Angesichts der großen Gefahren jeder Gangran muß unter allen Umstanden eine Regularisierung des Kh Stoffwechsels herbeigefuhrt und unterhalten werden besonders auch *hinsichtlich des Blutzuckers im Gegensatz zu* DIEBOLD u FALKENHAMMER (unter v NOORDEN) Der Kh Gehalt der Kost soll nicht unter 200 liegen M BURGER sah bei seinen 210 diabetischen Gangrankranken bei 200 bis 400 g Kh in 67% bei uber 400 g in 83% Heilung ohne Operation Fett ist bei hohen Blutfettwerten etwas zu reduzieren auf 50—80 g der Rest kann bei niedrig gehaltenen Calorien (20—25 Cal pro kg Sollgewicht) mit Eiweiß gedeckt werden Bettruhe mit Hochlagerung der Beine ist selbstverstandlich

Insulin ist wohl stets erforderlich es sei denn daß die Kh Toleranz sehr hoch liegt (uber 300 g) Die von DIEBOLD u FALKENHAMMER gegen die Insulinverwendung erhobenen Bedenken sind wie auch JOSLIN betont unberechtigt Die Vorteile uberwiegen bei weitem die potentiellen Nachteile in Gestalt von Ödemen die bei salzarmer Kost und Diureticis sich verhindern oder beseitigen lassen Hypoglykamien sind moglichst zu vermeiden weil sie lokal ungunstig wirken konnen

Bei der *lokalen Behandlung* ist streng darauf zu achten daß die trockne Gangran trocken bleibt Deshalb sind Bader aller Art und Zusatze weitgehend zu vermeiden Selbst ganz oberflachliche Macerationen begunstigen Bakterienansiedlungen und fuhren dadurch oft rasch zu der weit gefahrlicheren feuchten Form

Empfehlenwert sind Einpuderungen mit Dermatol Vasenol oder Marfanilpuder oder vorsichtige Einreibung mit antiseptischen Salben (Lebertran Desitin Marfanilsalben usw) ferner Verwendung von trockener Warme welche die Schmerzen lindert und die Gefaße erweitert am besten in Form von Kurzwellendiathermie mit schwachen Stromen die vor allem bei bestehender Hypaesthesie sehr vorsichtig dosiert werden mussen um Verbrennungen die leicht eintreten konnen zu verhindern

Die feuchte Gangran muß mit warmen Seifen oder mit Trypaflavin und Kamillenbadern und anschließenden antiseptischen Salbenverbanden behandelt werden

Von *inneren Mitteln* sind wohl Padutin besonders in Depotform oder intravenos Kallicrein Lacarnol und Depottestoviron forte am wirksamsten Das entspricht auch den Erfahrungen von GROTE (Z) DIEBOLD FALKENHAMMER COBET u a Von Jodcalciumdiuretin Nitriten Cholin Atropin und Papaverin habe ich selten Überzeugendes gesehen Trotzdem soll man sie versuchen

Sehr zweckmaßig ist manchmal die Anwendung des Biomotors mit seiner alternierenden Saug und Druckwirkung ebenso wie die analog wirkende intermittierende Venenstauung von HERRMANN u COLLENS

Hinsichtlich der Arbeitsbehandlung von BUERGER der Kaltebehandlung von ALLEN sowie der Atherkochsalzinjektionstherapie von KATZ habe ich keine Erfahrungen

Erwahnt sei schließlich noch daß neuerdings MUSSON intraarterielle Histamininjektionen empfohlen hat

Das wichtigste Problem bei etwas ausgedehnterer besonders feuchter Gangran ist stets die *Operationsfrage*

Sofern es sich nicht um sehr ausgedehnte tiefe Geschwüre mit Absceßbildung und hohen septischen Temperaturen handelt, können wir unter dem Schutze hoher Insulindosen und einer zweckmäßigen Diät in der Regel abwarten, ob der Prozeß halt macht und Temperatur und Leukocyten absinken. Dazu ist es allerdings unbedingt erforderlich, so große Insulindosen, am besten in mehreren Portionen, zu geben, daß nicht nur die Glykosurie verschwindet, sondern auch der Blutzucker auf ein normales Niveau herabgedrückt wird, was durch fortlaufende Blutzuckerbestimmungen nur klinisch kontrolliert werden kann. Auch für eine evtl. doch noch nötige Operation schafft man auf diese Weise die günstigsten Bedingungen. Über die günstigen Erfolge von M. BÜRGER mit einer konservativen Behandlung war schon die Rede. Sollte in einigen Tagen trotz radikaler Besserung der Stoffwechsellage der gewünschte Erfolg nicht eintreten, Fieber und Leukocyten ansteigen und der Prozeß fortschreiten, was besonders im Alter bei Gefäßverschlüssen oft vorkommt, so darf dann mit der Amputation nicht gezögert werden, denn längeres Zuwarten würde weitere Ausbreitung der Gangrän, d. h. höhere Amputation, evtl. sogar eine Sepsis zur Folge haben.

Die Höhe der Amputation richtet sich weitgehend nach den Ergebnissen der Arteriographie. Sie muß unter allen Umständen einige Zentimeter oberhalb des nicht mehr gefüllten Gefäßes vorgenommen werden. Im Zweifelsfalle lieber etwas zu hoch als zu niedrig, da Nachamputationen psychisch sehr ungünstig wirken und immer wieder neue Gefahren heraufbeschwören.

Handelt es sich nur um eine abgegrenzte Gangrän der Zehen oder des distalen Mittelfußes und führen kleinere Eingriffe wie Incisionen, Zehabtragungen, Sequesterentfernung nicht zum Ziele, so hat sich die metatarsale Amputation von MCKITTRICK u. a. sehr bewährt (Zusammenfassendes bei H. F. ROOT und FÜRSTLE u. Mitarb.).

Die *Amputationserfolge* hängen weitgehend von dem Kräftezustand des Kranken und dem richtigen Zeitpunkt des Eingriffs, ferner dem Auftreten von Komplikationen wie Pneumonien, Thrombosen, Embolien etc. ab. Die primäre Mortalität ist fast gleich Null. Ist der Prozeß bereits zu weit fortgeschritten und ist es zu einer Allgemeininfektion gekommen, die auch durch hohe Dosen von Depotpenicillin nicht beherrscht werden kann, so sterben manche Kranke bald hinterher. Von den 206 Operierten von JOSLIN u. ROOT waren es 48 im ersten Jahre. Die durchschnittliche Lebensdauer betrug nur 2,9 Jahre.

Gegen die oft sehr heftigen Stumpfschmerzen haben sich Neuromexstirpationen, Sympathicusinjektionen oder -ektomien manchmal bewährt. Nur in ganz vereinzelten Fällen käme eine Lobotomie in Betracht. In das Gebiet der Störungen der Zirkulationsorgane gehören wahrscheinlich auch die eigenartigen Krämpfe der Beine bei manchen Diabetikern, die MOSS und HERRMANN sowie SHUMAN beschrieben haben.

Literatur

Zusammenfassende Darstellungen (Z)

AARSETH, S.: Cardiovascular disease in diabetes mellitus. A clinical study. Acta med. scand. (Stockh.) 146, Suppl. 281 (1953). — ALLEN, BARKER and HINES: Peripheral vascular diseases. Philadelphia: W. B. Saunders Company 1946. — BELL, E. F.: Postmortem study of vascular disease in diabetics. Amer. Arch. Path. 53, 444 (195[illegible]). — BÜRGER, M.: Angiopathia diabetica. Stuttgart: Thieme 195[illegible]. — Diab. [illegible] 390 (195[illegible]). — GRAFE, E.: Der Diabetes des Menschen. Hdb. d. inn. Med. 4. Aufl. VII, S. 194 (195[illegible]). — HEGGLIN, R.: Die Klinik der energetisch-dynamischen Herzinsuffizienz. Basel u. New York 1947. — HETÉNYI, G.: Arteriosklerose. In BOLLERS Diabetes mellitus (Z), S. 41[illegible], 1950. — Die konservative Gangränbehandlung. In BOLLERS Diabetes mellitus (Z), S. [illegible], 1950. — HOCHREIN, M.: Herzkrankheiten, Bd. II. Dresden u. Leipzig: Theodor Steinkopff 1943. — LEVINE: Clinical heart disease, 4. Aufl. Philadelphia: W. B. Saunders 1951.

MARBLE A Am Diab Assoc 4 290 (1955)
MOSCHKOWITZ E Vascular sclerosis New York Oxford Press 1942
POLZER K Herz und Kreislauf In BOLLERS Diabetes mellitus (Zl) S 427 1950
RATSCHOW M Die peripheren Durchblutungsstorungen Berlin Springer 1943 — ROOT H F Cardiocrenal vascular disease in JOSLIN u Mitarb Treatment of Diabetes mellitus (Zl) 8 Aufl S 481 1946 — Amer J Med Sci 217 545 (1949) — Degenerative complications of diabetes A review J Clin Endocrin a Metabolism 12 458 (195?) — Surgery and diabetes in JOSLIN u Mitarb (Zl) 9 Aufl S 571 1952 — Cardiovascular-renal disease in JOSLIN u Mitarb (Zl) 9 Aufl S 395 (195?)
SCHIMERT G Coronarinsuffizienz Angina pectoris Herzinfarkt in Bd IX dieser Aufl des Handbuches der inneren Medizin (im Druck)
UHLENBRUCK Die Klinik der Coronarerkrankungen Berlin Springer 1940
WARREN S The pathology of diabetes mellitus 2 Aufl. Philadelphia Lea a Febiger 1938 — WARREN S and LE COMPTE The pathology of diabetes mellitus 3 Aufl Philadelphia Lea a Febiger 1950 — WHITE P Seminar on degenerative lesions and metabolism National Inst of Health 1947 — Heart disease 4 Aufl New York Macmillan & Co 1951 — WOLLHEIM E Hypertonie Hypotonie Bd IX dieser Auflage des Handbuches der inneren Medizin (im Druck) — WOLLHEIM E u W FRANKE Erkrankungen der Gefaße Allgemeine Pathologie der Gefaßerkrankungen Erkrankung der Aorta und der großen Gefaße Die peripheren Durchblutungsstorungen in Bd IX dieser Auflage des Handbuches der inneren Medizin (im Druck)

Einzelarbeiten (erster Teil)

ALLEN F M Amer J Surg 52 225 (1941)
BELLET and DYER Amer Heart J 13 72 (1937) — BOHNENKAMP H Med Welt 1938 Nr 48 — BOWENN KONIG zit bei Bell (Z) — BUERGER Surgical and treatment by Amer Authorsed by A J OCHSNER Philadelphia Lea a Febiger 1920 — BURGER M Diskussionsbemerkungen zur Diabetestherapie Dtsch med Wschr 1949
COLLENS Amer Heart J 11 705 (1936) — CRASSOUSIS M u P POULIKAKOS Hypertonie und Diabetes Dtsch Arch klin Med 187 110 (1941)
DIEBOLD u FALKENHAMMER Dtsch Arch klin Med 181 125 (1937)
EDITORIAL Prevention and treatment of arteriosclerosis J Amer Med Assoc 141 39? (1949)
FANCONI G A BOTSZTEJN u C KUSMINE Helvet Paediatr Acta 3 341 (1948) — FURSTE W and L G HERRMANN Value of transmetatarsal amputation in the management of gangrene of toes Arch Surg 57 497 (1948)
GORDONOFF T Progr Clinica 4 7?1 (1934) — GRAFE E Munch med Wschr 1930 Nr 44 — Über die Bedeutung von Ernahrungs und Stoffwechselkrankheiten fur Entstehung und Verschlimmerung von Kreislaufleiden 14 Tagg der Ges fur Kreislaufforsch Verh S 125 1949
HEPBURN P H and GRAHAM Amer Med J Sci 176 782 (1928) — HERRMANN F Passive vascul exercises New York J B Lippincott Company 1936 — HETÉNYI G Wien Arch inn Med 13 95 (1827)
KATZ New Orleans Surg J 98 542 (1946) — KYLIN E Dtsch Arch klin Med 145 373 (1924)
LABBÉ M et LENFANTIN Bull Soc med Hop Paris 48 522 (1924) — LEHNER zit bei Bell — *U S Life* Tables and Actuarial Tables U S Department Comm Washington 1946 Zit bei J M RABINOWITCH Diabetes mellitus Amer J Digest Dis 16 95 (1949)
MAJOR R Arch Int Med 44 797 (1929) — MARANON C Abh Grenzgeb inn Sekret 19? H ? — MISSKE B u H SCHUTT Dtsch Z klin Med 178 3 9 (1936) — MORRISON B and S G BOGAN Amer J Med Sci 174 313 (1927) — MUSSON S A new treatment for the relief of obliterativ diseases of peripheral arteries Ann. Int Med 29 903 (1948)
RABINOWITCH J M Canad Med Assoc J 28 162 (1933) 51 306 (1944) — RICKETTS J Amer Med Assoc 139 7 (1949) — ROOT H F Arch Surg ?? 179 (1931) — Factors influencing succes in transmetatarsal amputations New England J Med 239 453 (1948) — ROOT H F and A GRAYBILL J Amer Med Assoc 1930 915
SCHWARZ zit nach FALTA (Z) S 133 — SHUMAN C R Amer J Med Sci ??? 54 (1953) — SCHWEERS A Z klin Med 134 239 (1938) — SHEPARDSON U C Arch Int Med 45 674 (1930) — STREIT T Z klin Med 1?? 313 (1933)
THANNHAUSER S Klassifizierung der xanthomatosen Erkrankungen Ärztl Forsch 2 295 (1948)
WANG S H Clin Med J 51 159 (1937) — WEITZ Z klin Med 96 151 (1923) — WHITE M J Amer Med Assoc 124 1030 (1944) — WHITE P Diabetes in childhood and adolescence Philadelphia Lea a Febiger 1932 — Diabetes and childhood in JOSLIN u Mitarb 8 Aufl S 741 1946 — WHITE P and WASKOW Arteriosclerosis in childhood

diabetes South Med. J 41 561 (1948) — WILDER F M South Med J 19 241 (19 6) — WILKENS and FRIEDLAND New England J Med _9 17 (1943)

Einzelarbeiten (zweiter Teil)

ANDERSON G E Metabolic aspects of vascular degeneration in diabetes mellitus N Y State J Med 49 20__ (1949)

BELL E F Arch of Path 49 469 (1950) — BRAKIER T Diabete gangrene et tétanos Rev med Liége 5 8?? (1950) — BUERGER Surgi al diagnosis and treatment Philadelphia Lea a Febiger 19 0 — BURGER M Die Lipidosen In Handbu h der inneren Medizin 3 Aufl Bd VI/2 S 839 1944

COBET P Chirurg 8 548 (1936)

DOLGER H Vascular complications of diabetes mellitus Bull New York Acad Med II Ser _(779 (1950)

FELDMAN M and M FELDMAN jr Amer J Med Sci _S 53 (1954)

GROTE L R Neuzeitliche Diabetestherapie Erg inn Med 1933 18

HART J F Diabetes and arteriosclerosis Med Clin N Amer 1949 795

JOSLIN E P J Amer Med Assoc 139 1 (1949) — Status of living diabetics with onset under forty years of age J Amer Med Assoc 14 09 (1951)

KATZ L B u a Arch Int Med 80 14 (1947) 8 30 (1949) — KEIDING N P H F ROOT and A MARBLE Importance of controll of diabetes in prevention of vascular complications J Amer Med Assoc 150 964 (195?) — KNICK B Wandlungen von Art und Haufigkeit der Komplikationsleiden bei Diabetes mellitus und okonomische Diabetes behandlung Klinische Beobachtungen aus den Jahren 1939—1949 Dtsch med Wschr 1951 0 37 — KORTH Klinische Elektrokardiographie Berlin Springer 1940

MÅRTENSSON J The prognosis of diabetes mellitus A study of __1 patients surviving at least 15 years Acta med scand (Stockh) 13 33 (1950) — Cardiovascular and renal findings in longstanding diabetes mellitus A study of ??1 patients surviving at least 15 years Acta med scand (Stockh) 138 94 (1950) — MCKITTRICK L S u a Transmetatarsal amputation for infection or gangrene in patients with diabetes mellitus Amer J Surg 130 826 (1949) — MELLINGHOFF K u W GROLL Elektrokardiographische Reihenuntersuchun gen bei Zuckerkranken Ärztl Wschr 1948 _7 — MILLARD S B and H F ROOT Amer J Digest Dis 1 41 (1948) — MULLOTT J J Amer Med Assoc 11 1143 (1939) — MOSS H K and L G HERRMANN Amer Heart J 3 409 (1948) — MOSCKOWITZ E The relation of hyperplasti arterios lerosis to d abetes mellitus Ann Int Med 34 1137 (1951)

ROBINSON BRUGER Arch Int Med 64 409 (1939) — ROOT H F and SHARKEY Ann Int Med 9 873 (1936) — ROOT H F K H SINDEN and K ZANCA Factors in the rate of development of vascular lesions in the kidney retinal and peripherial ve sels of the youthful diab tics Amer Digest Dis 1 179 (19 0) — ROOT H F A MARBLE and J L WILSON Relation of control of diabetes to vascular degenerative lesions in young diabetics Trans Amer Clin a Climat Assoc 6 10_0 (1951)

SAUER H u H KOCH Kl Mbl Augenheilk 1?3 39 (1953) — SHUTE W E and E V SHUTE Diabeti gangrene Brit Med 19 6

WHITE P and E WASKOW Arteriosclero is in childhood diabetes Proc Amer Diab Assoc 8 139 (1948) — WILSON J L H F ROOT and A MARBLE Prevention of degenerative vascul r l ions in young pati nts by control of diabetes Amer J Med Sci ?1 4?9 (1951)

c) Krankheiten der Niere und der Harnwege

Das Auftreten von Albuminurie ist bei Zuckerkranken außerordentlich haufig zumal wenn man regelmaßig mit feinen Proben untersucht v NOORDEN gibt fur 650 Falle einen Durchschnittsprozentsatz von 21 5% an in 10 5% handelte es sich um echte Nephritiden oder Kreislauferkrankungen Der Prozentsatz steigt mit zuneh mendem Alter bis auf 38 % jen eits der 50 Jahre Andere Autoren haben Zahlen bis zu 68 7 % errechnet die wohl sicher zu hoch sind Außer dem Alter ist auch die Schwere des Diabetes vor allem der Acidose von Einfluß Im ausgebildeten Coma fehlen Eiweiß und Cylinder (Komacylinder) so gut wie nie es hangt das wohl mit der nieren schadigenden Wirkung der Ketonkorper zusammen Daneben scheint aber auch der Durchtritt von Zucker durch die Nieren fur diese nicht gleichgultig zu sein Beiden besonders empfindlichen Kaninchen kann man durch große enterale oder parenterale Zuckergaben fast stets eine Albuminurie oder Cylindrurie erzeugen Charakteristisch fur die diabeti che Albuminurie ist einmal daß es sich immer nur um Spuren oder ganz geringe Mengen von Eiweiß handelt und ferner daß oft bald nach Beseitigung von Glykosurie oder Acetonurie auch die Eiweißproben wieder negativ ausfallen

Aschoff faßte zweckmäßig alle Nierenveränderungen welche durch den diabetischen Prozeß an sich hervorgerufen werden unter der Bezeichnung Nephropathia diabetica zusammen Sie sind *charakterisiert durch Schwellung* der Epithelien Vergrößerung der Glomerularepithelien Fettkörnchenanhäufung sowie die charakteristischen von Ehrlich zuerst beschriebenen Glykogenablagerungen deren chemische Identifizierung aber noch aussteht Klinisch ist wichtig daß die Funktion immer intakt bleibt vom Koma wohl abgesehen Die hin und wieder angegebene verzögerte Wasserausscheidung ist wahrscheinlich stets durch extrarenale Momente vor allem die Neigung des diabetischen Organismus zu Ödembildung hervorgerufen darf also nicht den Nieren zur Last gelegt werden

Nur bei etwa 10% der Albuminurien und Cylindrurien bei Diabetikern liegt ein ernsteres Nierenleiden vor

Zuerst ist hier die von Kimmelstiel u Wilson 1936 beschriebene sog *intercapillare Glomerulosklerose* zu nennen eine vorher merkwürdigerweise noch nicht entdeckte Glomeruluserkrankung die vorzugsweise wenn auch nicht ausschließlich bei Zuckerkranken vorkommt *Es handelt sich dabei um schwere hyaline Degenerationen* besonders im Zentrum der Glomeruli wobei der Hauptteil der hyalinen Massen zwischen den Glomerulusschlingen liegt Gleichzeitig liegt meist eine Arteriolosklerose mit fettigen Degenerationen der Gefäßwände vor

Die zunächst nur bei 8 Nieren beschriebenen typischen Veränderungen wurden bald in wechselndem Grade auch von anderen Autoren festgestellt Die Angaben für das Vorkommen bei Zuckerkranken schwanken in den weiten Grenzen von 9 6% (Henderson) von der Mayo Klinik und 82% ein Beweis dafür daß die Deutung der Befunde nicht immer ganz leicht und in manchen Fällen weitgehend in das subjektive Ermessen des Untersuchers gestellt ist

Auch in Deutschland sind die Befunde bestätigt so von Fahr Faber Spühler u Zollinger Horst Emmerich u a (Lit bei E Grafe)

Neuerdings (1951) unterscheidet Kimmelstiel 2 Formen der intercapillären Glomerulosklerose den für D m spezifischen nodulären Typ und einen diffusen weniger spezifischen Typ im Sinne einer Glomerulonephrose

Entgegen einer ursprünglichen Annahme handelt es sich bei der intercapillären Glomerulosklerose nicht um für den D m spezifische Veränderungen sondern sie werden in einem wechselnd angegebenen Prozentsatz auch bei älteren Nichtzuckerkranken gefunden so von Fahr unter 30 Sektionen siebenmal von Zins bei Nichtdiabetikern in 16% (vgl auch Goodof Horn u Smetana u a) doch *sind sie anscheinend* bei *Nichtdiabetikern weit weniger ausgeprägt* und nicht immer eindeutig klar Bell fand Nierengefäßveränderungen bei Diabetikern in 19 5%

Nie finden sie sich bei Zuckerkranken zu Beginn des Leidens sondern sie treten meist erst nach ca fünf Jahren und dann mit der Dauer in steigendem Umfange auf Dabei besteht merkwürdigerweise keine Abhängigkeit von der Schwere des Grundleidens Auch das jugendliche Alter bleibt nicht verschont So fand sie F H Root (Z) bei 12 Kranken im Alter von 25—32 Jahren in 3 Fällen

*Auch experimentell lassen sich wie Foglia u Mitarb an subtotal pankreasekto*mierten Ratten mit Zuckerüberfütterung zeigten die gleichen Veränderungen hervorrufen

Im Leben läßt sich die Diagnose in den Anfängen meist gar nicht und auch später manchmal nicht mit Sicherheit stellen weil die Abgrenzung gegenüber anderen Nierenkrankheiten große unter Umständen unüberwindliche Schwierigkeiten machen kann Befallen sind meist männliche Zuckerkranke über 50 Jahre mit langdauerndem Bestehen des Grundleidens Charakteristische Symptome sind Albuminurie Cylindrurie Ödeme Hypertonie Retinitis diabetica Hypoproteinämie und Lipoidausscheidung im Harne also Befunde die zum Teil an eine

chronische Nephritis mit nephrotischem Einschlag erinnern Erste Symptome sind meist Albuminurie Cylindrurie und Retinopathien die uberhaupt fast nie fehlen

Der Nierenprozeß ist stets progressiv und fuhrt nach ROOT u Mitarb COLWELL LIFKEN u Mitarb in spatestens 6—7 Jahren zum Tode entweder durch Uramie oder Herzinsuffizienz Auch die beste Behandlung kann daran nichts andern anscheinend auch nicht hinsichtlich der zeitlichen Verhaltnisse

Die *Pathogenese* der Krankheit ist vorlaufig vollig unklar (vgl dazu EMMERICH) Irgendwie muß sie wohl mit dem D m in Beziehung stehen Auch hier ist wie bei der Arteriosklerose eine ubergeordnete gemeinsame Noxe vermutet worden Ähnlich wie bei der zum Teil verwandten Lipoidsklerose ist auch an Storungen im Eiweiß und Lipoidstoffwechsel sowie Infektionen gedacht worden aber vorlaufig sind das alles noch unbewiesene Hypothesen von denen die Infektionstheorie vielleicht noch die meiste Wahrscheinlichkeit fur sich hat

Neben der Glomerulosklerose kommen bei Diabetikern auch *andere chronische Nierenleiden* anscheinend vermehrt vor Es gilt das vor allem fur die chronische Glomerulonephritis und die Sklerose wahrend akute Nephritiden und echte Lipoidosen so gut wie keine Rolle spielen ROOT SINDEN u ZANCA fanden unter 131 Diabetikern mit einer Dauer des Grundleidens von 10—19 Jahren bei 51 = etwa 40 eine Nephritis Chronische Nephritis wurde von WARREN bei 464 Diabetikersektionen in 25% festgestellt eine sehr hohe Zahl

Nach der großen Mortalitatsstatistik von JOSLIN u Mitarb starben in der Insulinara 4 6—6 1% der Zuckerkranken an Nierenleiden wobei offenbar die Schrumpfniere das Hauptkontingent stellt

Wie laßt sich diese lebensgefahrdende Nierenkomplikation bei Zuckerkranken verhindern? Es kehren hier dieselben Erwagungen wieder wie bei den sehr ahnlichen Kreislaufleiden Ganz lassen sie sich wohl nicht vermeiden aber wohl durch eine sehr gewissenhafte Behandlung mit dauernder Kompensation des KH Stoffwechsels wesentlich einschranken Dafur haben neuerdings die vorher erwahnten Untersuchungen von ROOT u Mitarb in gewissem Sinne bei einem allerdings nicht großen Material von 131 langerkrankten Diabetikern den Beweis erbracht indem sie feststellten daß es bei schlecht eingestellten Kranken in 40% bei gut kompensiert nur in ?% zum Auftreten eines Nierenleidens kam

Als Kuriosum sei schließlich noch das kurzlich von JACKSON BATES u Mitarb beschriebene Zusammentreffen von Osteodystrophie mit D m erwahnt Bei diesem sehr seltenen meist angeborenen Leiden mit multipler Cystenbildung (nur 100 Falle der Weltliteratur) lag auch eine cystische Durchsetzung des Pankreas als Ursache des D m vor

Auch *Entzundungen der harnableitenden Wege* sind bei Zuckerkrankheiten anscheinend hauftger als bei Nichtdiabetikern

Eitrige Entzundungen der Harnwege finden SHARKEY u ROOT sogar in 18% bei Diabetikerautopsien meist ohne daß es die Todesursache war Die Infektionen meist mit Streptokokken Staphylokokken oder Bact coli konnen sowohl ascendierend oder auch descendierend eintreten Bei Frauen kommt es infolge der kurzen Harnrohre weit haufiger dazu Die eingedrungenen Bakterien oder Spaltpilze finden in dem zuckerhaltigen Urin einen besonders guten Nahrboden Ganz eigentumliche Verhaltnisse konnen sich ergeben wenn — ein fast nur bei Frauen vorkommendes seltenes Ereignis — durch Unreinlichkeit Hefe in die Blase eindringt und dort ihre Garwirkung entfaltet Dann kann es zu Pneumaturien kommen die naturlich nicht mit den gleichen Folgeerscheinungen bei Blasenscheiden oder Blasenmastdarmfisteln verwechselt werden durfen

Eine Pneumaturie durch Gasbrand hat THANNHAUSER (Z) beschrieben

Selten greifen die entzundlichen Veranderungen der Harnwege auf die Nachbarschaft bei Mannern auf Prostata Samenleiter Hoden und Nebenhoden uber

Die *Behandlung dieser Komplikation* ist die gleiche wie sonst auch An erster Stelle steht die Forderung einer absoluten Beseitigung der Glykosurie da den Erregern unter allen Umstanden der gunstige Nahrboden entzogen werden muß Gelingt dies so sind die Ausheilungschancen die gleichen wie bei Nichtdiabetikern Unter den Medikamenten stand fruher das Albucid in Stoßen mit Tabletten oder Injektionen an erster Stelle heute sind es die Antibiotica der verschiedensten Art Die Auswahl hangt von dem Ergebnis der Testungen mit den jeweils vorliegenden Bakterien ab Ferner kommen Urotropin Salol Neotropin Cylotropin Hexal Asta Barentraubentee Gantresin und die Quellen von Wildungen und Bruckenau in Betracht Mit Blasen oder Nierenbecl enspulungen (mit Borsaure Collargollosungen Agolaval usw) sollte man sehr zuruckhaltend sein und sie nur dann vornehmen wenn man sich vergewissert hat daß der entsprechende Abschnitt der Harnwege tatsachlich infektios entzundet ist

Literatur

Nieren und Harnwege

Zusammenfassende Darstellungen (Z_{II})

BARNARD D M K D STORY A and H F ROOT Urinary tract infections in diabetic women New England J Med 248 136 (1953) — BELL E F Renal diseases S 373 u 376 Philadelphia Lea a Febiger 1946 u Diabet 2 376 (1953)

FAHR TH Handbuch der speziellen und pathologischen Anatomie und Histologie Bd 6/1 (1925) Bd 6/2 (1934) — FREY W u F SUTER Nieren und ableitende Harnwege Hdb der inn Med 4 Aufl Bd X 1951

GRAFE E Nierenveranderungen beim Diabetes mellitus in Nierenkrankheiten von E BECHER Bd 2 S 218 Jena Gustav Fischer 1947

RIFKIN H The specific renaldisease of diabetes mellitus Springfield Thomas 1952 — ROOT H F Cardio renal vascular disease in JOSLIN u Mitarb Treatment of diabetes mellitus 8 Aufl (Z) S 481 1946 — Renaldisease in JOSLIN u Mitarb 9 Aufl S 413 1952 — Degenerativ complications of diabetes A J Clin Endocrin a Metabolism 12 461 (1952)

STYRON C W The genito urinary system in diabetes in JOSLIN u Mitarb Treatment of diabetes mellitus (Z) 9 Aufl S 575 1952

ÜBELHOR K Harnwege und mannliche Geschlechtsorgane In BOLLERS Diabetes mellitus (Z) S 561 1950

Einzelarbeiten

ASCHOFF L Lehrbuch der pathologischen Anatomie Jena Gustav Fischer 1938

BENMUSSA u A BULL Soc med Hop Paris 64 222 (1951) —BJERKELUND CHR J Diabetic renal disease Clinic studies of 1335 diabetics treated in med depart of the university hospital Oslo Acta med scand (Stockh) 139 133 (1951)

COLWELL A R Intercapillary glomerulosclerosis Quart Bull Northwest Univ Med School 22 216 (1948)

DAWSON J and K PLATT Renal complications in diabetes mellitus Brit Med J 1948 310

EMMERICH K Zur Pathogenese der diabetischen Glomerulosklerose Dtsch Arch klin Med 196 116 (1949)

FAHR TH Virchows Arch 309 16 (1942) — FANCONI G u a Nephropathie bei diabetischen Kindern Helvet paediatr Acta 3 341 (1949) — FOGLIA V G K E MANCINI and A F CARDEZA Glomerulosclerosis of the kidney of a diabetic rat as a result of subtotal pancreasectomy Rev Soc argent Biol 24 114 (1948)

GOODOF J Ann Int Med 22 373 (1945)

HENDERSON Thesis Graduat Scool Univ of Minnes Marcy 1944 — HOGEMAN O Renalfunction in diabetic nephropathy Acta med scand (Stockh) 216 b 3 (1948) — HORN P and SMETANA Amer J Path 18 93 (1942) — HORST W Über das nephrotische hypertonische Syndrom bei Diabetes mellitus und die diabetische Glumerulosklerose Dtsch med Wschr 1944 225

JOSLIN E P Status of living diabetics with onset under forty years of age J Amer Med Assoc 14 209 (1951)

KIMMELSTIEL P and WILSON Inter apillary lesions in the glomeruli of the kidney Amer J Path 1_ 83 (1936) — KIMMELSTIEL P Intercapillary glomerulosclero is and diabetes Gaz méd portug 4 648 (19ɔ1)
MANN G V C GARDNER and H F ROOT Renal compli atıons of diabetes mellitus Bull New En land J Med 1"0 (1948) — MANN G V and J GODDARD The product on of renal glomerular lesions in diabetic rat J Clin Invest 97 (1949) — MARBLE A J L WILSON and H F ROOT Diabetic nephropathy a clinical syndrom Trans A oc Am r Physicians 64 3ɔ3 (19 1) — MARTESSON J Th prognosis of diabetes mellitus A study of 2_1 patients surviving at least 15 years Acta med scand (Stockh) 13 33ɔ (19ɔ0) — MELLINGHOFF K Über diabetische Nephropath e Dtsch med Wschr 19ɔ3 1 6 — MILLARD E D and H F ROOT Degenerativ vas ular lesion and diabetes mellitus Amer J Digest D s 1ɔ 41 (1948)
PIFKIN H J G PARKER E B POLIN J J BERKMAN and D SPIRO Diabetic glomerulosclerose Clinical and patholo_ical observations with special reference to double fatty cell and casts in urin Medicine 4 9 (1948) — ROBERTSON J A C H Cary and A H BAYNES Penalfunction in diabetic nephropathy Arch Int Med S 570 (19ɔ1) — ROOT H F P H SNYDER and R ZANCA Amer J D est Dis 1 17J (1950)
SHARKEY T H P and H F ROOT J Amer Med Assoc 104 '31 (193) — SIEGAL S and A C ALLEN Intercapillary glomerulosclero ı and nephrotic syndrom in diabetes m llitus J Amer Sci 201 61 (1941) — SPUHLER y H U ZOLLINGER La glomerulosis dibeti a Semana méd 1944 2ɔ1
WARREN J and LE COMPTE The pathology of diab tes mellitus 3 Aufl Philadelphia Lea a Febiger 195_ — WHITE P Diabetes in childhood Joslin u Mitarb (Z) 8 Aufl S 741 (1946) — WHITE P and E WASKOW Arteriosclerosi in childhood diabetes Proc Am r Diab Assoc 8 4 (1948) — WILSON J L H F ROOT and A MARBLE Preventition of d generative vascular lesions in young patients by control of diabetes Amer J Med S ı 1 479 (19ɔ1) — Diabetic nephropathy New England J Med 4ɔ ɔ13 (19 1) — Controlled versus free di t mana ement of diabetes J Amer Med Assoc 14 15 6 (19ɔ1)
ZUBROD CH G ST L EVERSOLE and G W DANA Besserung des Diabetes und auffallende Seltenheit einer Acidose bei Kranken mit KIMMELSTIEL WILSONscl en Veränderungen New England J M d 4ɔ 518 (19ɔ1)

f) Erkrankungen des Nervensystems und der Sinnesorgane

Erkrankungen des Nervensystems sind nicht so selten wie man früher annahm wenn man leichteste Ausfallserscheinungen mit einrechnet

Der erste Beschreiber war 1864 MARCHAL de CALVI (weitere historische Daten bei R N de JONG) Neueste zusammenfassende Darstellungen bei RUDY u EPSTEIN (1945) K W RUNDLESS (1945) BAILEY u MURRAY in der Monographie von JOSLIN u Mitarb 8 Aufl S 557 (1946) und 9 Aufl S 490 (19ɔ2) sowie in der großen Monographie von WILSON

BROCH u KLOVSTAT behaupten daß unter ihren 426 Diabetikern 20 7% allein an Polyneuritis gelitten haben Die Zahlen anderer Autoren sind allerdings niedriger

Betroffen sind vor allem ältere Menschen mit langdauerndem ungenügend behandeltem D m Als Durchschnittsalter wird von JOSLIN u Mitarb 50 8 Jahre angegeben Der jüngste Kranke war 2ɔ der älte te 77 Jahre alt

Befallen kann das Nervensystem in allen seinen Teilen werden wenn auch in wechselndem Prozentsatz Nach HIRSON u Mitarb finden sich neurologische Abweichungen bei 57% der Zuckerkranken Nach RUDY u EPSTEIN entfallen 4 % auf Neuritis _6% auf Myelopathien 4% auf Encephalopathien (ein chl Gehirnnerven) und 11% auf das autonome Nervensystem (Blasenstörungen usw) Die hypoglykämischen Ausfallser cheinungen sind nicht mit einbegriffen und sollen auch von mir erst an anderer Stelle (vgl Kapitel Hypoglykämie) abgehandelt werden

Die *diabetische Neuritis oder Polyneuritis* in der angel achsischen Literatur etwas irreführend und verallgemeinernd Diabetic neuropathy genannt ist von den verschiedenen Autoren in verschiedene Gruppen eingeteilt

Folgende kleine von mir etwas modifizierte Tab 88 von TRLUSCH gibt dafür einen Überblick

Tabelle 88. *Einstufung der diabetischen Neuropathie nach* Treusch u. a.

Autor	Gruppe I	Gruppe II	Gruppe III
Treusch	Diabetiker mit Schmerzen	Ischämische Neuropathie	Diabetische Polyneuritis
Woltmann u. Wilder		8 Fälle	2 Fälle mit diabetischer Pseudotabes
Root u. Rogers	Abnorme Ernährung	Neuritis mit ungenügender Blutzufuhr	Diabetische Neuritis mit Lähmungen
Jordan	Hyperglykämischer Typ	degenerativer u. zirculatorischer Typ	Diabetische Neuritis, Diabetische Tabes, Neuritischer Typ
Swartz	Diabetische Neuritis ohne Symptome	Diabetische Neuritis mit Symptomen	Diabetische Neuritis, Diabetische Tabes, Neuritischer Typ

Gruppe IV. Diabetische viscerale Neuritis (Treusch)

Keine dieser Einteilungen ist befriedigend. Insbesondere gehört die Pseudotabes diabetica nicht zur Neuritis, da sie ein Rückenmarksleiden ist. Vielleicht ist es überhaupt richtiger, auf eine Unterteilung zu verzichten.

Die subjektiven Symptome der *diabetischen Neuritis* sind die gleichen wie bei jeder anderen Form der Neuritis: Schmerzen, Paraesthesien, schlaffe Lähmungen und Ataxien, objektiv: Störungen der Hautsensibilität, der Reflexe, des Vibrationsgefühls, Muskelschwäche bis zu schweren Lähmungen, sensorisch bedingte Ataxien. Nächst den Sensibilitätsstörungen, die fast nie fehlen, sind Reflexanomalien an den Beinen am häufigsten. Nach Rundles betreffen sie in 80% die Achillessehnen, in 56% die Patellasehnen. Der Typus der Ischias ist am häufigsten vertreten. Daß nicht nur die peripheren Nerven erkrankt sind, sondern auch die hinteren Wurzeln, geht daraus hervor, daß sich nach Poot, Rogers, Needles u. a. in 80% der Fälle Liquorveränderungen (Eiweiß- und Zellvermehrung, pathologische Colloidreaktionen) finden. Wie kommt diese diabetische Neuritis zustande? Exakt können wir diese Frage heute nicht beantworten. Wir kennen nur eine Reihe von Faktoren, die hier von Einfluß sind. In vielen Fällen liegt eine Hyperglykämie und ein schlecht kompensierter Kh-Stoffwechsel vor, während eine Acidose nicht von Bedeutung ist. In anderen Fällen spielen exogene Infektionen und Intoxikationen (Alkohol usw.), gegebenfalls auch Schwangerschaft und chirurgische Krankheiten eine Rolle, ferner Aneurinmangel, wofür die günstige Reaktion mancher Fälle auf Zufuhr von B-Vitamin-Präparaten spricht (Needles u. a. Lit. bei de Jong).

Umstritten ist die Frage, ob auch Veränderungen in den die Nerven versorgenden Gefäßen von Bedeutung sind, die zur Ischämie und Anoxämie der Nerven führen. Vor allem Kauvar hat an solche Möglichkeiten gedacht. In einigen Fällen sind auch tatsächlich solche Veränderungen gefunden worden. Auch intranervale Stoffwechselstörungen sind angeschuldigt worden, so von Rundles (Z). Jordan, Randall u. a. finden in diabetisch-neuritisch erkrankten Nerven einen abnorm hohen Gehalt an Lipoiden (Phosphatiden, Cholesterinen und Cerebrosiden). Diese sollen einer Demyelisation Vorschub leisten.

Alle die genannten Faktoren gelten immer nur für einzelne Fälle, in anderen sind die gleichen Faktoren vorhanden, ohne daß es zu einer neuritischen Erkrankung kommt.

Wir kennen eben vorläufig die tieferen Gründe nicht, und es hieße die hier vorliegenden Probleme zu sehr zu vereinfachen und in ein völlig dunkles Gebiet zu verschieben, wenn man annehmen wollte, konstitutionell bedingte verschiedene Reaktionsweisen von Nerven oder Gefäßen seien das Maßgebende.

Die 2 Gruppe der diabetischen Nervenerkrankungen umfaßt die *Myelopathien* Die klinischen Erscheinungen sind sehr ahnlich denen der peripheren Neuritis aber die Ataxien und Reflexveranderungen sind in der Regel viel starker ausgesprochen wahrend Sensibilitatsstorungen zurucktreten konnen Dazu kommen manchmal Babinski Blasen und Mastdarmstorungen Impotenz trophische Storungen mit Ulcera und Arthropathien ALTHAUS machte zuerst (1885) auf die weitgehende Ahnlichkeit mit der echten Tabes aufmerksam LEVAL PICQUECHE (unter CHARCOT) pragte dann einige Jahre spater den Ausdruck Pseudotabes diabetica

Anatomisch findet man (Lit bei DE JONG) Veranderungen an den Hinterstrangen im Sinne von Gliosis Vascularisation Fibrinfizierung und Substanzverlust Auch an den motorischen Vorderhornkernen sind in alteren Beobachtungen von NONNE (Lit bei DE JONG) u a Degenerationen beschrieben worden neuere Untersuchungen haben sie allerdings nicht bestatigt In 87 sind nach ROOT u ROGERS BAILEY u MURRAY (Z) u a pathologische Liquorveranderungen vorhanden

Hinsichtlich der Pathogenese der diabetischen Pseudotabes werden die gleichen Faktoren wie bei der Neuritis namhaft gemacht Eine Entscheidung ist hier erst recht nicht zu treffen

Die 3 Gruppe enthalt die relativ sehr seltenen *diabetischen Encephalopathien* einschließlich der Gehirnnervenlahmungen aber ausschließlich der retinalen und Bulbusveranderungen an den Augen Veranderungen die spater noch zu besprechen sind Augenmuskellahmungen sind große Raritaten ROOT WEINSTEIN und DOLGER ferner kurzlich in 3 Fallen LAPSEN u AUCHINCLOSS haben sie beschrieben Auch ich sah eine Abducensparese in einem Falle Sehr selten sind ferner retrobulbare und Opticusneuritis sowie Nervenschwerhorigkeit Etwas haufiger sind Pupillenveranderungen im Sinne von Miosis Entrundung Anisocorie verlangsamter Reaktion auf Lichteinfall und Convergenz bis zur vollkommenen Starre die allerdings fast stets den Verdacht eines zusatzlichen Leidens erregt

Ein besonderes Interesse besitzen *Veranderungen im Hypothalamus* CLAUDE BERNARD hat bereits die Frage eines zentralen Diabetes aufgeworfen BRUGSCH DRESEL u LEVY haben zuerst experimentell und klinisch Veranderungen festgestellt vor allem im N paraventricularis (Lit und eigene Untersuchungen bei FROMMELT) Glykosurien sind bei Gehirnerkrankung und zentral angreifenden Vergiftungen nicht so selten Mein Mitarbeiter STPIECK konnte zum ersten Male durch Setzung feinster nekrotisierender Stichherde ins Zwischenhirn einen echten permanenten Diabetes beim Hunde erzeugen

MORGAN behauptet bei samtlichen 16 von ihm untersuchten Diabetikergehirnen in den Nucl paraventricularis Ganglienzellen chwund Chromatolyse und Phagocytose von Ganglienzellen gefunden zu haben

Eine Bestatigung dieser prinzipiell sehr wichtigen Befunde steht vorlaufig noch aus

Als 4 und letzte Gruppe erwahne ich die *Störungen im autonomen Nervensystem* die fruher vielfach ubersehen falsch gedeutet oder unterbewertet wurden

Sie betreffen sowohl das sympathische wie das parasympathische System

Sie außern sich vor allen Dingen an der Haut die Storungen der Konsistenz der Perspiration und Vasomotorentatigkeit sowie Atrophien Ödeme und vasomotorische Veranderungen aufweisen kann

In zweiter Linie liegen Storungen in der Urogenitalsphare vor RUNDLES fand sie sogar unter 115 nervenkranken Diabetikern in 2u 6°o 19 waren vollkommen impotent 18 hatten eine Blasenatonie oder Blasenlahmung Sehr viel seltener sind Mastdarmlahmungen mit nachtlichen Durchfallen

Auch die von RUNDLES beschriebene orthostatische Hypotension und Tachycardie gehoren wohl in dies Gebiet

Im einzelnen Fall kann die Abgrenzung gegenüber primär vascularen oder endokrinen Störungen Schwierigkeiten machen oder überhaupt unmöglich sein.

Auf die *Behandlung* der genannten diabetischen Neuropathien kann hier nicht eingegangen werden. Sie ist im wesentlichen die gleiche wie sonst ohne das Grundleiden. In jedem Fall ist daneben streng auf eine vollständige Kompensation des Kh-Stoffwechsels zu achten.

Kombinationen mit andersartigen organischen Nervenleiden, wie Epilepsie, Hemichorea, Paralysis agitans, Encephalitis, multipler Sklerose, Tabes, Bulbärparalyse, amyotrophischer Lateralsklerose, FRIEDREICHscher Ataxie usw., kommen als große Raritäten vor. Da sie kausal in keiner Beziehung zum D. m. stehen, sondern rein zufällig sich mit ihm verbinden, sind sie für unsere Betrachtungen ohne Interesse. Sind sie zweite Krankheiten, so können sie manchmal die Stoffwechsellage verschlechtern.

Von den *Sinnesorganen* sind, wenn man von der Haut und leichten Störungen (MENIERE) von seiten des Ohres absieht, bei Zuckerkranken fast ausschließlich die Augen von Komplikationen betroffen, diese aber in einem sehr hohen Grade (Zusammenfassendes bei ED. GRAFE, ELSCHNING, DUKE ELDER, ROOT und in den Handbüchern der Ophthalmologie).

Hinsichtlich der Häufigkeit schwanken die Zahlen sehr; in der älteren Literatur, so bei ANDERSON, SPALDING u. CURTIS (Lit. bei JOSLIN), liegen sie mit 20—25% noch relativ niedrig. WAGNER u. WILDER geben allein für Retinopathien 31% an. ED. GRAFE hat bei seinen 1200 Kranken der C. VON NOORDENschen Klientel, die er eingehend augenärztlich untersuchte, auf jede Statistik verzichtet, da allein für ein so scharf umrissenes Krankheitsbild wie die Cataracta diabetica die Angaben zwischen 0,4—40% schwanken. Für das Auftreten der Augenkomplikationen sind drei Faktoren maßgebend:

1. das Alter der Kranken,
2. die Dauer der Zuckerkrankheit,
3. die Sorgfalt der Behandlung.

Der erste Punkt ist selbstverständlich. Hinsichtlich der Dauer der Erkrankung sei die neuere Angabe von H. F. ROOT (1949) erwähnt, der bei 48 Diabetikern, deren Krankheit zwischen dem 15. bis 30. Lebensjahre begann und mindestens 10 Jahre dauerte, in 64% der Fälle Retinablutungen und gesteigerte Gefäßbrüchigkeit fand, während sie bei fünfjährigem Bestehen des Grundleidens noch fehlten. Bei höherem Alter wurde die Zahl vermutlich noch erheblich höher liegen. Wieviel die Güte der Behandlung ausmacht, zeigt eine kürzlich (1950) erschienene Mitteilung von ROOT u. Mitarb. Bei 136 Kindern mit 10—19jähriger Dauer ihres D. m. betrug der Prozentsatz der Retinopathien bei schlechter Stoffwechseleinstellung 65%, bei guter jedoch nur 29%.

Über die größte Statistik, die allerdings schon über 20 Jahre (1935) zurückliegt und in mancher Beziehung wohl überholt ist, verfügen WAITE u. BEETHAM bei 4001 Diabetikern von JOSLINs Klientel. Sie ergab im Vergleich mit Nichtdiabetikern Resultate, wie sie Tab. 89 (S. 711) wiedergibt.

An der Spitze mit 26% stehen die Corneahinterwandveränderungen an der DESCEMETschen Membran, die nur mit Spaltlichtlampe und Cornealmikroskop feststellbar sind. Sie sind bedeutungslos und machen keine Beschwerden. Die zuerst von A. v. GRAEFE (Lit. bei ED. GRAFE) beschriebene Akkomodationsschwäche findet sich im allgemeinen nur bei schweren Diabetikern und wird hier meist als Erschöpfungssymptom und Teilerscheinung allgemeiner Muskelschwäche gedeutet. Eine Ophthalmoplegia interna ist eine so große Rarität, daß sie die erfahrensten Ophthalmologen (vgl. die Zusammenstellung) anscheinend nicht beobachtet haben. Ich sah sie einmal als Abducensparese.

Das Hauptinteresse beanspruchen die *Retinopathien* die in dem nicht aus gewählten Material von Waite u Beetham 28% im Durchschnitt gegenüber 4 5% bei Nichtdiabetikern ausmachen I Müller fand (1936) unter 1300 Diabetikern Anstieg von 14 6 (1923) auf 46 (1930) ferner H Janert G Mohnike u L Günther (600 Diabetiker mit 33 % Retinopathien) Mir ist nicht ganz klar ob hierbei auch die feinsten Capillarveränderungen mit erfaßt sind Die Durchschnittszahlen der älteren Literatur (siehe die Zusammenstellungen von Braun u Heinsius) schwanken zwischen 4 8—23 5 mit etwa 13% als Mittelwert Es unterliegt keinem Zweifel daß diese Veränderungen mit der zunehmenden Lebensdauer der Zuckerkranken erheblich zugenommen haben Wagner fand sie 1921

Tabelle 89 *Diabetische Augenerkrankungen (nach* Waite u Beetham*)*

Krankheiten	4001 Diabetiker in %	914 Nichtdiabetiker in %
Rauhigkeiten der hinteren Cornea	26	10 5
Glaukom	21	—
Sehnenatrophie	18	3 7
Iritis	1 3	1 3
Cataracta complicata	6	8 0
Degenerationen des Irisepithels	6	2 0
vorübergehende Refraktionsanomalien	6	8 0
wachserne Exsudate der Retina	10 01	0 8
tiefe retinale Blutungen	18 01	3 7
Akkomodationsschwäche	21 02	—
Pupillenstörungen Glaucom Hemianopsie	0 5	—

nur bei 8% 1944 dagegen bei 30 % von über 1000 Diabetikern Es ist eine echte Zunahme nicht etwa bedingt durch größere Sorgfalt und Verfeinerung der Untersuchungstechnik Dolger sah sie sogar bei 55 Jugendlichen mit einem D m von 6—22jähriger Dauer in allen Fällen meist verbunden mit Hypertonie und Albuminurie

Joslin u Mitarb geben für Diabetiker mit über 10jähriger Dauer in 59% Retinopathien an Volhard hat vollkommen recht wenn er in jedem Falle Gefäßveränderungen als auslösendes Moment ansieht Ed Grafe (Z) war der gleichen Ansicht hielt aber für möglich daß ganz zu Beginn manchmal auch funktionelle Störungen vorliegen können Sicher bestehen keine gesetzmäßigen Beziehungen oder Abhängigkeiten von allgemeiner Arteriosklerose oder Hypertonie wenn auch beides sich oft kombinieren kann Eher gilt das schon für die Hyperglykämie Es besteht kein Zweifel daß es eine echte spezifisch diabetische Retinopathie gibt

Ähnlich wie Hirschberg unterschied Ed Grafe (Z) 3 Formen von Retinitis bei Diabetes

Typus I Retinitis centralis punctata mit kleinen gelben zum Teil konfluierenden Herden und Pigmentverschiebungen in tieferen Netzhautschichten meist verbunden mit hohem Blutzucker mittlerer Acidose ohne allgemeine Hypertonie

Typus II Retinitis haemorrhagica mit Blutungen und weißlichen Herden verschiedenster Größe die gegenüber der Retinitis albuminurica eine klarere Zeichnung und das Fehlen typischer Spritzfiguren aufweisen, gewöhnlich verbunden mit allgemeiner Hypertonie

Typus III Blutungen mit weißlichen Degenerationsherden ausgesprochene Gefäßveränderungen und Übergang in die echte Retinitis albuminurica gleichzeitig starke permanente Hypertonie und Nierenschädigungen

GRANSTROM (1947) gibt folgende etwas modernere Einteilung fur die Schwere der diabetischen Retinopathien an

1 Grad einzelne kleine runde Blutungen
2 Grad zahlreiche Blutungen und weiße Flecken
3 Grad Zahlreiche Blutungen und Degenerationsherde
4 Grad Glaskorperblutungen und sogenannte Retinitis proliferans

Unter der letzteren werden nach G v BEHR Gefaßneubildungen an der Netzhaut eventuell auch an der Iris im Sinne einer Rubiosis iridis verstanden (J WALDMANN u D NEIDOFF) Sie kommen meist bei Zuckerkranken unter 30 Jahren gewohnlich mit Hochdruck kombiniert zusammen vor und konnen in den Anfangsstadien bei sehr sorgfaltiger Behandlung des Grundleidens sich manchmal wieder zuruckbilden Als Ursache gibt v BEHR obliterierende Venenveranderungen an Die Ursachen der Retinopathien sind vorlaufig noch ganz unklar Primar sind es sicher Gefaßveranderungen Neuerdings (vgl vor allem WAGENER) wird an Storungen im Eiweißstoffwechsel gedacht die auch sonst vielfach als Ursache fur Gefaß Nieren und Nervenstorungen angesehen werden Bewiesen ist das fur keinen Fall

APPEL (unter REINWEIN) und seine ophthalmologischen Mitarbeiter haben kurzlich (1950) an einem kleinen Krankengut (370 Kranke) der Kieler Diabetikerfursorge alle fur die Atiologie in Betracht kommenden Faktoren in einer sehr grundlichen vielseitigen Studie untersucht Sie teilten ihre Kranken je nach dem Alter in 4 Gruppen (Manifestation der Krankheit vor dem 20 vor dem 40 vor dem 60 und nach dem 60 Lebensjahr) sowohl bei Mannern wie bei den weit mehr betroffenen Frauen ein und diese wieder in Unterabteilungen nach der Dauer ihrer Erkrankun

In der ersten Gruppe fanden sie Retinopathien in 43 3% bei Mannern in 35 2% bei Frauen in der zweiten Gruppe in 33 9% bei Mannern in 28 2% bei Frauen in der dritten Gruppe in 28 3% bei Mannern in 56 8% bei Frauen Retinopathien in der vierten Gruppe waren zu wenige Falle vorhanden um sie statistisch auswerten zu konnen

Hinsichtlich der Bedeutung der zahlreichen untersuchten Faktoren ließen sich 2 große Gruppen mit gegensatzlichem Verhalten unterscheiden Bei der ersten welche die Jugendlichen umfaßten bestanden deutliche Beziehungen zwischen Retinopathie und Capillarresistenz einerseits und schwerer bzw schlechter Kontrolle der Stoffwechselstorungen andererseits Es ist das eine Bestatigung der JOSLIN POOTschen Auffassung von der Bedeutung der mangelhaften Stoffwechselkompensation fur das fruhzeitige Auftreten der Gefaßschaden

In der zweiten Gruppe der mittelalterlichen und alten Kranken treten Glykosurie und Insulinbedarf und erst recht die Capillarresistenz an Bedeutung stark zuruck wahrend Hochdruck Fettsucht und konstitutionelle Merkmale wie Hirsutismus und gegengeschlechtliche Fettverteilung pyknomorphe bzw hyperplastische Wachstum tendenz und das MORGAGNI Syndrom sich in den Vordergrund schoben Es wird vermutet daß die konstitutionellen Eigentumlichkeiten in dieser Gruppe den primaren Faktor sowohl fur den D m als auch fur die Gefaßkomplikationen bedeuten Auch endokrine Storungen konnten hier nach BERTRAM eine Rolle spielen

Es sind das alles naturlich nur sehr wichtige außere Beziehungen die noch an einem großeren Material zu erharten waren In die tieferen Ursachen vermogen wir noch nicht einzudringen Die Frage warum sie vorhanden sind und wie der Mechanismus ihrer Wirksamkeit sich vollzieht bleibt nach wie vor offen hinsichtlich der konstitutionellen Faktoren vielleicht fur immer

Sehstorungen machen die geschilderten Retinopathien in den ersten Anfangen noch nicht Da dieses Stadium fur die Behandlung das gunstigste ist so ist bei

jedem Zuckerkranken fortlaufend der Augenhintergrund zu kontrollieren und eine
dauernde Kompensation des Kh Stoffwechels aufrecht zu halten Dazu ist fast
immer Insulin erforderlich Dadurch bedingte Retinaschadigungen die DIEBOLD
u FALKENHAMMER beschrieben habe ich ebensowenig wie UMBER (Z) und JOSLIN
(Z) gesehen Allmahlich kommt es dann bei den Kranken zu leichten Sehstorungen
im Sinne von Unscharfen und Verlangen nach sehr intensiver Beleuchtung Dann
nimmt das Sehvermogen allmahlich oder bei großem Leichtsinn in der Beachtung
der arztlichen Vorschriften rapide ab und am Ende steht die vollige Erblindung
mit oder ohne Opticusatrophie Selbst im jugendlichen Alter von 25—30 Jahren
kann das wie mir eigene Beobachtungen zeigten schon vorkommen Unter
12632 Blinden in Canada befanden sich nach AYLESWORTH 234 blinde Diabetiker

Therapeutisch hat man gegen die Netzhautveranderungen abgesehen von der
energischen Behandlung des Grundleidens auf Empfehlung von GRIFFITH u
Mitarb (1944) (Lit bei BEARWOOD u Mitarb) das Rutin ein Rhamnoglucosid des
Quercitins und das ihm verwandte Eriodictyol einen Bestandteil des Citrins
(Vitamin P) (Zusammenfassendes uber Chemie bei J KÜHNAU uber die Pharmakologie bei KUSCHINSKI) zur Gefaßabdichtung herangezogen Einige Autoren
wie BEARWOOD u Mitarb sowie LEVITT u Mitarb sahen auch in einzelnen
Fallen Besserungen des Augenhintergrundes RENOLD u MARBLE vermißten
sie aber Neuerdings ist auf Grund von Serumeiweißuntersuchungen von
SCHNEIDER LEWIT u a eine schreiweißreiche Kost empfohlen worden BEDROSSIAN
u Mitarb empfehlen neuerdings große Dosen von Testoviron SAUER u DUSSLER B₁
Beides konnte FRIEDENWALD nicht bestatigen NIEDERMEIER sah Gutes von
Redidian This einem Rutin Vitamin K Inositpraparat

Besser scheinen die Resultate bei der sogenannten Capillarbruchigkeit die fast
immer mit den Retinopathien verbunden ist (LEVRAT u PANFIQUE u a) aber auch
ohne diese vorkommen kann zu sein Uber gunstige Erfahrungen mit Priscolin
berichteten kurzlich CHOLST u Mitarb

Zur Prufung der Capillardichtigkeit dient die Untersuchung des RUMPEL
LEEDEschen Phanomen d h die Blutungneigung bei Druck oder Saugwirkung
auf die Haut Am besten eignet sich dazu die Methode von BORBÉLY (Lit bei
KUCHENMEISTER) mit Verwendung der BIERschen Saugglocke Pathologische
Befunde konnen sich hiernach dem ubereinstimmenden Urteil von KUCHENMEISTER
(unter JORES) sowie RENOLD u MARBLE erheblich bessern oder ganz zuruckbilden
Ein abschließendes Urteil uber diese Therapie ist heute noch nicht moglich

Von retinalen Veranderungen sei schließlich noch die *Lipamia retinalis* erwahnt
JOSLIN u Mitarb (Z S 644) sahen 11 Falle weitere LEFKOVITS und YOUNG
Es handelt sich dabei um keine Retinaerkrankungen sondern um im Augenhintergrunde sichtbare Folgen eines abnorm hohen Blutfettgehaltes Betragt dieser
4—5 so sind die Netzhautgefaße deutlich heller als in der Norm Bei hoheren
Werten erscheinen sie weißlich rotlich bis weiß

Refraktionsanomalien sind relativ haufig Nur die vorubergehenden sind hier von
Interesse die dauernden sind nur zufallige Begleiterscheinungen Gewohnlich handelt es sich um Myopien Treten solche rasch und an Starke zunehmend auf so ist
das bei Leuten uber 30 Jahren auf Diabetes verdachtig (ED GRAFE) Ursache sind
hochstwahrscheinlich Storungen im Kolloidstoffwechsel der Linse im Sinne von
Quellung und Entquellung Erstere erhohen den Brechungsindex der Linse und fuhren zur Myopie die letztere zur Senkung mit Hyperopie Die Abweichungen konnen
mehrere Dioptrien betragen Klinisch sind sie nicht von Bedeutung auch nicht als
Kriterium fur das Grundleiden und bedurfen auch keiner Behandlung

Transitorische Sehstorungen kommen was merkwurdigerweise in Deutschland
wenig bekannt ist — auch JOSLIN u Mitarb (Z) S 650 erwahnen sie nur nebenbei —

manchmal bei Verwendung der neuen Depotinsulinpräparate seltener des Standardinsulins vor FISCHER u PASSOW beschrieben von augenärztlicher Seite derartige Fälle an meiner früheren Klinik Es handelt sich dabei um transitorische Hyperopien zum Teil mit Akkomodationsbehinderung Sie pflegen in 1—2 Wochen nach Beginn der Insulinbehandlung ihr Maximum zu erreichen und dann allmählich im Laufe von einigen Wochen oder Monaten wieder ganz abzuklingen Die meisten Kranken haben keine Beschwerden sie treten gewöhnlich erst ein wenn die Refraktionsanomalie über + 2 0 Dioptrien beträgt was sehr selten ist Ursache sind wohl auch in Zusammenhang mit der Normalisierung des Kh Stoffwechsels hier osmotische Veränderungen gegen welche anscheinend die Linse besonders empfindlich ist

Die Zahlen über das Vorkommen von *Catarakt* der wichtigsten und ernstesten Linsenerkrankung schwanken wie schon oben erwähnt zwischen 0 4—40% Die niedrigen Zahlen sind sicher falsch bei den höchsten sind wahrscheinlich auch andersartige feinste Linsentrübungen mitgezählt meist bedingt durch Cholesterinablagerung Nach SHEPARDSON u CRAWFORT WAITE u BEETHAM soll jeder zweite Zuckerkranke jenseits des 50 Lebensjahres sie aufweisen aber das Gleiche gilt auch für gleichaltrige Nichtdiabetiker Der echte Catarakt ist nach der Tabelle von WAITE u BEETHAM nur in 6% vorhanden gegenüber sogar 8% bei Nichtzuckerkranken Das ist eine auffallend niedrige Zahl die fast allen Angaben der Literatur auch aus neuerer Zeit widerspricht

ED GRAFE fand diese Komplikation die ersten Anfänge mitgerechnet in 25% seiner 1200 Kranken Andere Autoren geben 10—13% an also jedenfalls viel höhere Zahlen als bei Nichtdiabetikern gleichen Alters ANTHONISEN behauptet sogar daß in Dänemark Catarakt bei Zuckerkranken über 65 Jahren 15mal so häufig sei als bei gleichaltrigen Nichtdiabetikern

Die Linse des Diabetikers altert früher stellte ED GRAFE mit Recht fest Tatsächlich wurde schon einmal bei einem 11monatigen Kinde ein Catarakt festgestellt (MAJOR u CURRAN) Der eigentliche diabetische Catarakt der rasch einsetzt und rasch heilt scheint sehr selten zu sein Nach TAUBENHAUS soll er nur unter 45 Jahren vorkommen Wir sahen ihn 2 mal doppelseitig bei Zwanzigjährigen

In allen anderen Fällen handelt es sich um senilen oder präsenilen Catarakt Das Wesen der Erkrankung besteht in einem fleckweisen Ausfall von unlöslich gewordenem Linseneiweiß Die Trübungen bei der echten Form im Jugendalter sind gewöhnlich irregulär und symmetrisch und vorwiegend cortical angeordnet Im allgemeinen besteht Tendenz zum Fortschreiten

Die jugendliche Form läßt sich durch sehr gewissenhafte Behandlung des Grundleidens manchmal bessern in den allerersten Anfängen hin und wieder sogar zur Rückbildung bringen Die senile Form ist irreversibel höchstens daß der Prozeß zum Stillstand kommt

In der Regel bleibt aber nichts anderes übrig als ihn reifen zu lassen und dann die Linse mit Kapsel zu entfernen

Schließlich sei noch die ziemlich seltene aber vor allem bei Jugendlichen vorkommende Iridocyclitis purulenta besonders nach Furunkeln erwähnt Sie ist besonders gefährlich da sie leicht zum Untergang des Auges führen kann (ELSCHNIG)

Über die Bulbusveränderungen im Koma wurde bereits berichtet

Wenden wir uns von den organischen bzw peripher funktionellen Nervenstörungen zu den *psychischen Veränderungen* bei Diabetikern so ist zunächst festzustellen daß ein großer Teil dieser Kranken zu Neurasthenikern wird für die ihre Krankheit vor allem das Auftreten und Verschwinden von Zucker ins Zentrum ihres affektiven Interesses tritt Das war vor allem früher der Fall als der Diabetes als eine ziemlich sicher tötlich endigende Krankheit galt Auch heute

noch ist trotz der persönlich empfundenen glänzenden Erfolge des Insulins diese Scheu nicht ganz gewichen. Aber selbst für den empfindlichen Diabetiker, der nicht um seine Leistungsfähigkeit oder gar sein Leben bangt, wirkt der dauernde Zwang zu einer bestimmten einschränkenden Diät zur Vermeidung liebgewordener Lebensgenüsse sowie vor allem die Notwendigkeit lästiger täglicher Einspritzungen oft nervös zermürbend. So wird der Boden zu hypochondrischen Verstimmungen oder Depressionen vorbereitet, die ihrerseits manchmal die Stoffwechsellage ungünstig beeinflussen. Auch die Leistungsfähigkeit kann darunter leiden. MILES u. ROOT (zit. bei JOSLIN) haben 40 Diabetiker mit modernen psychologischen Methoden genau untersucht und in 15% eine Abnahme des Gedächtnisses und der Merkfähigkeit festgestellt.

Gleichwohl sind schwere Neurosen wie eine echte Hysterie und erst recht echte Psychosen bei Zuckerkranken recht selten. LEGRAND DU SAULLE hat unter dem Namen Délire de ruine ein besonderes Krankheitsbild beschrieben, das von Zwangsvorstellungen über bevorstehenden wirtschaftlichen Zusammenbruch beherrscht wird. In ähnlicher Weise hat LAUDENHEIMER versucht, aus bestimmten psychischen Symptomen das Bild einer diabetischen nicht luetischen Pseudoparalyse zu konstruieren. Auch v. NOORDEN sind solche anscheinend sehr seltenen Fälle vorgekommen. Ganz vereinzelt ist auch KORSAKOFFsche Psychose auf diabetischer Grundlage beobachtet, so neuerdings von KLEMPERER u. WEISMANN, die durch Insulin Heilung erzielten.

Daß echte progressive Paralyse und Psychosen aller Art auch bei Diabetikern vorkommen, nimmt nicht wunder, aber man kann nicht sagen, daß das häufiger ist als bei Gesunden oder Kranken anderer Art, so daß an zufällige Kombinationen gedacht werden muß. Möglich wäre höchstens, zumal bei Melancholien, daß der Diabetes oder seine Folgeerscheinungen bei Belasteten oder Disponierten als auslösendes Moment eine Rolle spielt.

Literatur

Zusammenfassende Darstellungen (Z II)

(Siehe auch Literaturangaben des vorigen Kapitels.)

BAILY, C. C., and J. MURRAY: The nervous system and diabetes. In JOSLIN u. Mitarb.: Treatment diabetes mellitus, 8. Aufl., S. 5[illegible]. 1946.

DUKE-ELDER: Textbook of ophthalmology. St. Louis: C. V. Mosby Comp. 1934.

GOODMAN, J., u. a.: The diabetic neuropathies. Springfield (Ill.): Thomas 1953. — GRAFE, E.: Erkrankungen der Augen. In C. v. NOORDEN u. J. ISAAC: Zuckerkrankheit (Z I), S. 319. 19[illegible].

HANUM: Diabetic retinitis. Kopenhagen 1938. — HEINE, J.: Krankheiten des Auges im Zusammenhang mit der inneren Medizin. Berlin: August Hirschwald 1921. — HOFF, H., O. POETZL u. STROTZKA: Neurologische und psychiatrische Komplikationen. In BOLLERS: Diabetes mellitus (Z I), S. 503. 1950.

JANERT, H., C. MOHNIKE u. L. GÜNTHER: Klin. Wschr. 19[illegible]. — JONG, R. N. DE: The nervous system complication of diabetes mellitus with special reference to cerebrovascular changes. J. Nerv. Dis. 111, 181 (1950).

ROOT, H. F.: The special senses in diabetes. In JOSLIN u. Mitarb.: Treatment of Diabetes mellitus (Z I), 8. Aufl., S. 614. 1946. — Degenerative complication of diabetes. A review. J. Clin. Endocrin. 1, 438 (1942). — ROOT, H. F., and A. J. KENNY: The nervous system and diabetes. In JOSLIN u. Mitarb., 9. Aufl., S. 4[illegible]. 19[illegible]. — ROOT, H. F., and others: Arch. int. Med. 91, 931 (1953). — RUNDLES, R. W.: Diabetic neuropathy. General review with report of 125 cases. Medicine 24, 111 (1945).

SAFAR, K.: Diabetes und Auge. In BOLLERS: Diabetes mellitus (Z I), S. 514. 1950.

VELHAGEN, K.: Sehorgan und innere Sekretion. 1943.

WILSON, S. A. K.: Neurology, ed. by A. N. BRUCE, Vol. I, S. 300. London: Arnold u. Co. 1940.

Einzelarbeiten (erster Teil)

ANTHONISEN: Act. ophthal. 14, 150 (1936). — AYLESWORTH: Canad. Med. Assoc. J. 34, 30 (1936).

BRAUN, R.: Graefes Arch. 136, [illegible]6 (1936). — BRUGSCH, TH., H. DRESEL u. L. LEVY: Z. exper. Path. u. Ther. 21, 358 (1920).

DIEBOLD u FALKENSAMER Dtsch Arch klin Med 181 125 (1937)
ELSCHNIG A Beih Med Klin 1929
FISCHER Klin Mbl Augenheilk 106 609 (1941) — FRIEDENWALD J S Amer J ophthalm 34 953 (1954) — FROMELT Klin Wschr 1938 404
LE GRAND DU SAULLE Les accidents cérébraux dans le diabète Gaz Hôp 1884 Nr 18 21 24 27 30 (1884)
HEINE J Dtsch med Wschr 1939 398 — HEINSIUS Klin Wschr 1939 1158 — HIRSCHBERG Über diabetische Netzhautentzündung Dtsch med Wschr 1890 Nr 50/51 — Über diabetische Erkrankungen des Sehorgans Dtsch med Wschr 1891 467
JORDAN Arch Int Med 57 307 (1936)
LAUDENHEIMER Paralytische Geistesstörung infolge von Zuckerkrankheit Arch f Psychiatr 29 H 2 (1897) — LAUDENHEIMER Diabetes und Geistesstörung Berl klin Wschr 1898 Nr 21
MARCHAL C D DE CALVI Paris Asselin (1864) — MAJOR J Amer Med Assoc 83 2004 (1924) — MAJOR and CURRAN J Amer Med Assoc 84 674 (1925) — MORGAN J J Nerv Dis 8 125 (1937) — MULLER F Dtsch Wschr 1936 931
NIEDERMEIER S Münch med Wschr 1936 1178
PASSOW A Inaug Diss Würzburg 1943
SHEPARDSON and CRANFORD Californ Med 35 111 (1931) — STRIECK F Über experimentell erzeugten zentralen Diabetes 49 Kongr fur inn Med Verh S 129 1937
VOLHARD F Diskussionsbemerkungen Verh Kongr fur inn Med S 422 1931
WAGNER H P and R M WILDER The retinitis of diabetes mellitus J Amer Med Assoc 76 515 (1921) — WAITE and W P BEETHAM New England J Med 212 367 (1935) — WUTH Z Nervenheilk 64 83 (1921)

Ein elarbeiten (zweiter Teil)

ALTHAUS J On sclerosis of the spinal cord etc London Longmans Green & Comp 1885 — APPEL W Zur Ätiologie der Retinitis diabetica Dtsch Arch klin Med 19 686 (1950) — APPEL W H F PIPER u H STARKE Zur Pathogenese der Augenveränderungen bei Diabetes Halle a S Carl Marhold 1952
BEDROSSIAN R H and others Arch of Ophthalm 50 272 (1953) — BEHR, G v Intraocular vascular proliferations in diabetes mellitus Acta med scand (Stockh) Suppl 196 24 (1947) — BAILEY C C and J MURRAY The nervous system and diabetes mellitus in JOSLIN u Mitarb 8 Aufl S 557 1946 — BAILEY C C and ROOT zit bei JOSLIN u Mitarb Treatment of diabetes mellitus (Z) 8 Aufl S 567 1946 — BALLANTYNE Arch of Ophthalm 33 97 (1945) — BEARWOOD J T E ROBERTS and R TRUEMAN Observations on the effect of rutin and hesperid in diabetic retinitis Proc Amer Diab Assoc 8 243 (1948) — BEETHAM W P Diabetic retinopathy during pregnancy Trans Amer Ophthalm So 48 205 (1951) — BERTRAM F Traitement de troubles ultérieurs en diabetes mellitus 1 int Congr of intern Diabete federation Verh 9 Juli 1952 — BROCH O J and O KLOVSTAD Polyneuritis in diabetes mellitus Acta med scand (Stockh) 127 514 (1947)
CALVY M DE Recherches sur les accidents diabétiques Paris Asselin 1864 — CAREY and H HUNT New England J Med 212 463 (1936) — CHOLST M R u a The response of the retinal vessels to priscoline in various vascular conditions Amer J Ophthalm 35 101 (1952) — Small vessel dysfunction in patients with diabetes mellitus II Retinal vessel response in diabetes following priscoline Amer J Med Sci 224 39 (1952) — COLLENS W S u a The treatment of peripheral neuropathy in diabetes mellitus Amer J Med Sci 219 482 (1950) — A new liverextract derives from pregnant mammilian liver I Its effect on peripheral neurophathy Amer J Med 12 53 (1952)
DOLGER H Clinical evaluation of vascular damage in diabetes mellitus J Amer Med Assoc 134 1289 (1947)
Editorial Brit Med J 1953 1438 — EPSTEIN H S Clinical aspect of diabetic neuropathy Arch of Neur 67 (1952) — Some clinical aspects of diabetic neuropathy J Nerv Dis 115 543 (1952)
GRANSTROM K O Nomenclature in retinal changes associated with internal diseases particularly hypertensive diseases and diabetes mellitus Acta med scand (Stockh) Suppl. 196 40 (1947)
HARNACK G A v Das Burning feet Syndrom als Komplikation des juvenilen Diabetes Ann paediatr (Basel) 177 224 (1951) — HINDEMITH H Gelenkerkrankung bei Diabetes mellitus Dtsch Arch klin Med 196 65 (1949) — HIRSON C and others Brit Med J 1408 (1953)
JORDAN RANDALL and BLOOR Arch Int Med 55 26 (1935) — JOSLIN E P and ROOT Trans Amer Phys 54 251 (1939) — JOSLIN L P Status of living diabetics with onset under forty years of age J Amer Med Assoc 147 209 (1951)

KAUVAR, A. J.: J. Clin. Endocrin. 54, 2.1 (1939). — KLEMPERER, F., u. M. WEISMANN: Nervenarzt 3, 291 (1930). — KUCHENMEISTER, H.: Die Wirkung des Rutins auf die Capillarpermeabilität. Klin. Wschr. 1949, 9.. — KUHNAU, J.: Rutin, ein neuer wasserlöslicher Wirkstoff von Vitamincharakter. Klin. Wschr. 1949, 294. — KUSCHINSKY, G.: Über Gefäßabdichtung durch Rutin. Klin. Wschr. 1949, 317. — LARSON, D. L., and J. H. AUCHINCLOSS: Arch. int. Med. 8., 65 (19.0). — LEFKOVITS, A. M., and J. M. YOUNG: Lipaemia retinalis and xanthoma diabeticorum in diabetes mellitus. Ann. Int. Med. .., .5 (19.0). — LEVAL PICQUECHE zit. bei J. M. CHARCOT: Sur un cas de paraplégie diabétique. Arch. de Neur. 19, 30 (1890). — LEVITT, L. M., M. R. COHOLST, P. S. KINGAN, I. M. B. HANDELSMAN: Rutin therapy for increased capillary fragility and retinopathy associated with diabetes mellitus. Amer. J. Med. Sci. 215, 1.0 (1948). — LEVRAT, M., et L. LANFIQUE: Presse méd. 1934, 3.. — LOSTMANN, H., u. W. WIESER: Klin. Mbl. f. Augenheilk. 1.., 336 (19.3). — PARTSOWITSCH, J. M.: Experience with a new liver extract for the treatment of diabetic neuropathies. Amer. J. Med. Sci. .9 (19..). — PENOLD, A. F., u. A. MARBLE: Einige Ergebnisse der neueren Diabetesforschung in d. USA. Schweiz. med. Wschr. 1949, .6.. — ROOT, H. F., and ROGERS: New England J. Med. .0., 1049 (1930). — ROOT, H. F.: New York State J. Med. 4., .96 (194.). — The special senses in diabetes in JOSLIN u. Mitarb. (Zi) 8. Aufl. S. 657, 1948. — Med. Clin. N. Amer. .., 1437 (19..). — RUDY, H., and I. EPSTEIN: J. Clin. Endocrin. 5, 9.. (1945) (100 Fälle). — SAUER, H., u. A. DUSSLER: Klin. Wschr. 19.3, 960. — SCHNEIDER, P. W.: Use of british antilewisite (BAL). Cleveland Clin. Quart. 1., 197 (1950). — TAUBENHAUS: Med. Klin. 1931, 1330. — TREUSCH, J. V.: Diabetic neuritis. A tentative working classification. Proc. Staff Meet. Mayo Clin. .0, 393 (194.). — WALDMAN, J., and D. NEIDOFF: Rubeosis iridis diabetica. Report of a case. Arch. of Ophthalm. 4., .08 (1949). — WEINSTEIN, E. A., and H. DOLGER: External muscle palsies occuring in diabetes mellitus. Arch. of Neur. .0, .. (1948). — WILSON, J. L., H. F. ROOT and A. MARBLE: Prevention of degenerative vascular lesions in young patients by controll of diabetes. Amer. J. Med. Sci. ., 4.9 (1951).

2) Komplikationen mit chirurgischen Erkrankungen einschließlich der malignen Tumoren

Es ist eine bekannte Tatsache, daß der Zuckerkranke weit mehr zu Infektionen neigt als der Nichtdiabetiker. Insbesondere gilt das für die eitrigen Formen. An der Haut sind es vor allem Furunkel, Karbunkel, Abscesse und Phlegmonen, in der Brust Lungenabscesse, im Abdomen Appendicitis, Cholecystitis, paranephritische Abscesse usw. Von der Gangrän war schon S. 700 die Rede.

Alle diese Komplikationen sind mit hoher Mortalität verbunden. Sie betrug nach der großen Statistik von JOSLIN u. Mitarb. (Z. S. 186) in den ersten Jahren nach Entdeckung des Insulins (19..—1936) 13,6%, in den letzten Jahren (1944—51) immer noch 6,6%. Heute würde man durch einen rechtzeitigen chirurgischen Eingriff manchen Kranken retten können, der früher zugrunde ging; aber die Scheu vor der Operation war damals sehr groß, weil man mit einer durchschnittlichen Mortalität von 40 % rechnen mußte. Man war daher mit Eingriffen sehr zurückhaltend und ließ nur sehr strenge vitale Indikationen gelten.

Das Insulin hat hier die Situation grundlegend und sehr vorteilhaft geändert. Ja, man kann sagen, daß der Diabetiker heute durch chirurgische Maßnahmen kaum mehr gefährdet ist als der Nichtdiabetiker. Infolgedessen können auch die Indikationen die gleichen sein wie bei letzteren.

Wesentlich trägt die moderne Chemotherapie mit Sulfonamiden und Antibiotica dazu bei. So betrug die Mortalität bei 3.06 operierten Kranken von JOSLINs Klientel in den Jahren 1923—41 7,3%, bei 1403 der Jahre 1942—46 nur noch 2,2%. (Weiteres Zahlenmaterial bei A. W. FISCHER sowie McKITTRICK u. ROOT.) SPRAGUE, WILDER u. Mitarb. berechneten für 2086 Operierte der Mayo-Klinik, wobei auch kleinere Eingriffe wie Inzisionen mitgerechnet sind, 3,3—4,.%. Bei den einzelnen Erkrankungen liegen die Zahlen sehr verschieden. Die primäre Operationsmortalität ist minimal. E. sind sekundäre Komplikationen wie Pneumonien, Sepsis, Herzinsuffizienzen, Thrombosen und Lungenembolien usw., die den Kranken hinterher zum Verhängnis werden können.

DIEBOLD u FALKENSAMER Dtsch Arch klin. Med. 181 125 (1937)
ELSCHNIG A Beih Med Klin 1929
FISCHER Klin Mbl Augenheilk 106 609 (1941) — FRIEDENWALD J S Amer J ophthalm 34 953 (1954) — FROMELT Klin Wschr 1938 404
LE GRAND DU SAULLE Les accidents cérébraux dans le diabete Gaz Hôp 1884 Nr 18 21 24 27 30 (1884)
HEINE J Dtsch med Wschr 1939 398 — HEINSIUS Klin Wschr 1939 1158 — HIRSCHBERG Über diabetische Netzhautentzundung Dtsch med Wschr 1890 Nr 50/51 — Über diabetische Erkrankungen des Sehorgans Dtsch med Wschr 1891 467
JORDAN Arch Int Med 57 307 (1936)
LAUDENHEIMER Paralytische Geistesstorung infolge von Zuckerkrankheit Arch. f Psychiatr 20 H 2 (1897) — LAUDENHEIMER Diabetes und Geistesstorung Berl. klin Wschr 1898 Nr 21
MARCHAL, C D DE CALVI Paris Asselin (1864) — MAJOR J Amer Med Assoc 83 2004 (1924) — MAJOR and CUPRAN J Amer Med Assoc 84 674 (1925) — MORGAN J J Nerv Dis 85 125 (1937) — MULLER F Dtsch Wschr 1956 931
NIEDERMEIER S Munch med Wschr 1956 1178
PASSOW A Inaug Diss Wurzburg 1943
SHEPARDSON and CRANFORD Californ Med 35 111 (1931) — STRIECK F Über experimentell erzeugten zentralen Diabetes 49 Kongr fur inn Med Verh S 129 1937
VOLHARD F Diskussionsbemerkungen Verh Kongr fur inn Med S 452 1951
WAGNER H P and P M WILDER The retinitis of diabetes mellitus J Amer Med Assoc 76 515 (1921) — WAITE and W P BEETHAM New England J Med 212 367 (1935) — WUTH Z Nervenheilk 64 83 (1921)

Ein elarbeiten (zweiter Teil)

ALTHAUS J On sclerosis of the spinal cord etc London Longmans Green & Comp 1885 — APPEL W Zur Ätiologie der Retinitis diabetica Dtsch Arch klin Med 197 656 (1950) — APPEL W H F PIPER u H STARKE Zur Pathogenese der Augenveranderungen bei Diabetes Halle a S Carl Marhold 1952
BEDROSSIAN R H and others Arch of Ophthalm 50, 2?2 (1952) — BEHR, G v Intraocular vascular proliferations in diabetes mellitus Acta med scand (Stockh) Suppl 196 24 (1947) — BAILEY C C and J MURRAY The nervous system and diabetes mellitus in JOSLIN u Mitarb 8 Aufl S 557 1946 — BAILEY C C and ROOT zit bei JOSLIN u Mitarb Treatment of diabetes mellitus (Z) 8 Aufl S 567 1946 — BALLANTYNE Arch of Ophthalm 33 97 (1945) — BEARWOOD J T E ROBERTS and R TRUEMAN Observations on the effect of rutin and hesperid in diabetic retinitis Proc Amer Diab Assoc 8 243 (1948) — BEETHAM W P Diabetic retinopathy during pregnancy Trans Amer Ophthalm Soc 48 205 (1951) — BERTRAM F Traitement de troubles ulterieurs en diabetes mellitus 1 int Congr of intern Diabetes federation Verh 9 Juli 1952 — BROCH O J and O KLOVSTAD Polyneuritis in diabetes mellitus Acta med scand (Stockh) 129 514 (1947)
CALVY M DE Recherches sur les accidents diabetiques Paris Asselin 1864 — CAREY and H HUNT New England J Med 217 463 (1956) — CHOLST M P u a The response of the retinal vessels to priscoline in various vascular conditions Amer J Ophthalm 35 191 (1952) — Small vessel dysfunction in patients with diabetes mellitus II Retinal vessel response in diabetes following priscoline Amer J Med Sci 224 39 (1952) — COLLENS W S u a The treatment of peripheral neuropathy in diabetes mellitus Amer J Med Sci 219 482 (1950) — A new liverextract derives from pregnant mammilian liver I Its effect on peripheral neurophathy Amer J Med 12 53 (1952)
DOLGER H Clinical evaluation of vascular damage in diabetes mellitus J Amer Med Assoc 134 1289 (1947)
Editorial Brit Med J 1953 1438 — EPSTEIN H S Clinical aspect of diabetic neuropathy Arch of Neur 67 (1952) — Some clinical aspects of diabetic neuropathy J Nerv Dis 115 543 (1952)
GRANSTROM K O Nomenclature in retinal changes associated with internal diseases particulary hypertensive diseases and diabetes mellitus Acta med scand (Stockh) Suppl 196 40 (1947)
HARNACK G A v Das Burning feet Syndrom als Komplikation des juvenilen Diabetes Ann paediatr (Basel) 177 224 (1951) — HINDEMITH H Gelenkerkrankungen bei Diabetes mellitus Dtsch Arch klin Med 196 65 (1949) — HIRSON C and others Brit Med J 1408 (1953)
JORDAN RANDALL and BLOOR Arch Int Med 55 26 (1935) — JOSLIN E P and ROOT Trans Amer Phys 54 251 (1939) — JOSLIN L P Status of living diabetics with onset under forty years of age J Amer Med Assoc 147 209 (1951)

Kalvar, A J J Clin Endocrin 51 ?01 (1939) — Klemperer, F u M Weissmann Nervenarzt 3 ?91 (1930) — Küchenmeister, H Die Wirkung des Rutins auf die Capillarpermeabilität Klin Wschr 1949 ?97 — Kuhnau J Rutin ein neuer wasserlöslicher Wirkstoff von Vitamincharakter Klin Wschr 1949 ?94 — Kuschinsky G Über Gefäßabdichtung durch Rutin Klin Wschr 1949 317

Larson D L and J H Auchincloss Arch int Med 8? ?6 (19?0) — Lefkovits A M and J M Young Lipaemia retinalis and xanthoma diabeticorum in diabetes mellitus Ann Int Med 3 ?0? (19?0) — Leval Picquechef zit bei J M Charcot Sur un cas de paraplégie diabétique Arch d Neur 19 305 (1890) — Levitt L M M R Cholst P S King and M B Handelsman Rutintheraopy for increased capillary fragility and retinopathy associated with diabetes mellitus Amer J Med Sci 21? 130 (1949) — Levrat M et L Pantique Presse méd 194? 3?5

Postmann W u W Wieser Klin Mbl f Augenheilk 1?? 336 (195?)

Rabinowitsch J M Experience with a new liverextract for the treatment of diabetic neuropathies Amer J Med Sci ?9 (19??) — Penold A F u A Marble Einige Ergebnisse der neueren Diabetesforschung in den USA Schweiz med Wschr 1949 56? — Poot H F and Rogers New England J Med 20? 1049 (1930) — Poot H F New York State J Med 4? ?96 (194?) — The special senses in diabetes in Joslin u Mitarb (Zi) 8 Aufl S ?07 1946 — Mc? Clin N Amer ?? 1433 (195?) — Rudy H and I Epstein J Clin Endocrin 5 92 (1945) (100 Fälle)

Sauer H u A Dussler Klin Wschr 19?3 960 — Schnaider, R W Use of british antilevisite (BAL) Cleveland Clin Quart 17 13 (1950)

Taubenhals Med Klin 1934 1390 — Trelsch J V Diabetic neuritis A tentative working classification Proc Staff Meet Mayo Clin 20 393 (1945)

Waldmann J and D Neidoff Rubeosis iridis diabetica Report of a case Arch of Ophthalm 4? ?08 (194?) — Weinstein L A and H Dollar External muscle palsies occuring in diabetes mellitus Arch of Neur 60 ?9 (1948) — Wilson J L H F Root and A Marble Prevention of degenerative vascular lesion in young patients by controll of diabetes Amer J Med Sci 2?1 4?9 (19?1)

2) Komplikationen mit chirurgischen Erkrankungen einschließlich der malignen Tumoren

Es ist eine bekannte Tatsache, daß der Zuckerkranke weit mehr zu Infektionen neigt als der Nichtdiabetiker. Insbesondere gilt das für die eitrigen Formen. An der Haut sind es vor allem Furunkel, Karbunkel, Abscesse und Phlegmonen, in der Brust Lungenabscesse, im Abdomen Appendicitis, Cholecystitis, paranephritische Abscesse usw. Von der Gangrän war schon S. 700 die Rede.

Alle diese Kombinationen sind mit hoher Mortalität verbunden. Sie betrug nach der großen Statistik von Joslin u. Mitarb. (Z. S. 180) in den ersten Jahren nach Entdeckung des Insulins (1922—1936) 13,6 ..., in den letzten Jahren (1944—51) immer noch 6,6 ... Heute würde man durch einen rechtzeitigen chirurgischen Eingriff manchen Kranken retten können, der früher zugrunde ging; aber die Scheu vor der Operation war damals sehr groß, weil man mit einer durchschnittlichen Mortalität von 40% rechnen mußte. Man war daher mit Eingriffen sehr zurückhaltend und ließ nur sehr strenge vitale Indikationen gelten.

Das Insulin hat hier die Situation grundlegend und sehr vorteilhaft geändert. Ja, man kann sagen, daß der Diabetiker heute durch chirurgische Maßnahmen kaum mehr gefährdet ist als der Nichtdiabetiker. Infolgedessen können auch die Indikationen die gleichen sein wie bei letzteren.

Wesentlich trägt die moderne Chemotherapie mit Sulfonamiden und Antibioticis dazu bei. So betrug die Mortalität bei 3??? operierten Kranken von Joslins Klientel in den Jahren 19?3—41 ?,3%, bei 14?? der Jahre 1942—46 nur noch ?,?%. (Weiteres Zahlenmaterial bei A. W. Fischer sowie McKittrick u. Root.) Stroude, Wilder u. Mitarb. berechneten für ?086 Operierte der Mayo-Klinik, wobei auch kleinere Eingriffe wie Inzisionen mitgerechnet sind, 3,3—4,5%. Bei den einzelnen Erkrankungen liegen die Zahlen sehr verschieden. Die primäre Operationsmortalität ist minimal. Es sind sekundäre Komplikationen wie Pneumonien, Sepsis, Herzinsuffizienzen, Thrombosen und Lungenembolien usw., die den Kranken hinterher zum Verhängnis werden können.

DIEBOLD u FALKENSAMER Dtsch Arch klin Med 181 125 (1937)
ELSCHNIG A Beih Med Klin 1929
FISCHER Klin Mbl Augenheilk 106 609 (1941) — FRIEDENWALD J S Amer J ophthalm 37 953 (1954) — FROMELT Klin Wschr 1938 404
LE GRAND DU SAULLE Les accidents cérébraux dans le diabete Gaz Hôp 1884 Nr 18 21 24 27 30 (1884)
HEINE J Dtsch med Wschr 1939 398 — HEINSIUS Klin Wschr 1939 1158 — HIRSCHBERG Über diabetische Netzhautentzundung Dtsch med Wschr 1890 Nr 50/51 — Über diabetische Erkrankungen des Sehorgans Dtsch med Wschr 1891 467
JORDAN Arch Int Med 57 307 (1936)
LAUDENHEIMER Paralytische Geistesstorung infolge von Zuckerkrankheit Arch f Psychiatr 20 H 2 (1897) — LAUDENHEIMER Diabetes und Geistesstorung Berl klin Wschr 1898 Nr 21
MARCHAL, C D DE CALVI Paris Asselin (1864) — MAJOR J Amer Med Assoc 83 2004 (1924) — MAJOR and CURRAN J Amer Med Assoc 84 674 (1925) — MORGAN J J Nerv Dis 85 125 (1937) — MULLER F Dtsch Wschr 1936 931
NIEDERMEIER S Munch med Wschr 1936 1178
PASSOW A Inaug Diss Wurzburg 1943
SHEPARDSON and CRANFORD Californ Med 35 111 (1931) — STRIECK F Über experimentell erzeugten zentralen Diabetes 49 Kongr fur inn Med Verh S 129 1937
VOLHARD F Diskussionsbemerkungen Verh Kongr für inn Med S 4 . 1921
WAGNER H P and P M WILDER The retinitis of diabetes mellitus J Amer Med Assoc 76 515 (1921) — WAITE and W P BEETHAM New England J Med 212 367 (1935) — WUTH Z Nervenheilk 64 83 (1921)

Ein elarbeiten (Zweiter Teil)

ALTHAUS J On sclerosis of the spinal cord etc London Longmans Green & Comp 1885 — APPEL W Zur Ätiologie der Retinitis diabetica Dtsch Arch klin Med 19 686 (1950) — APPEL W H F PIPER u H STARKE Zur Pathogenese der Augenveranderungen bei Diabetes Halle a S Carl Marhold 1952
BEDROSSIAN R H and others Arch of Ophthalm 50 272 (1952) — BEHR, G v Intraocular vascular proliferations in diabetes mellitus Acta med scand (Stockh) Suppl 196 24 (1947) — BAILEY C C and J MURRAY The nervous system and diabetes mellitus in JOSLIN u Mitarb 8 Aufl S 537 1946 — BAILEY C C and ROOT zit bei JOSLIN u Mitarb Treatment of diabetes mellitus (Z) 8 Aufl S 567 1946 — BALLANTYNE Arch of Ophthalm 33 97 (1945) — BEARWOOD J T E ROBERTS and R TRUEMAN Observations on the effect of rutin and hesperid in diabetic retinitis Proc Amer Diab Assoc S 243 (1948) — BELTHAM W P Diabetic retinopathy during pregnancy Trans Amer Ophthalm Soc 48 205 (1951) — BERTRAM F Traitement de troubles ulterieurs en diabetes mellitus 1 int Congr of intern Diabetes federation Verh 9 Juli 1952 — BROCH O J and O KLOVSTAD Polyneuritis in diabetes mellitus Acta med scand (Stockh) 127 514 (1947)
CALVY M DE Recherches sur les accidents diabetiques Paris Asselin 1864 — CAREY and H HUNT New England J Med 215 463 (1936) — CHOLST M R u a The response of the retinal vessels to priscoline in various vascular conditions Amer J Ophthalm 35 191 (1952) — Small vessel dysfunction in patients with diabetes mellitus II Retinal vessel response in diabetes following priscoline Amer J Med Sci 224 39 (1952) — COLLENS W S u a The treatment of peripheral neuropathy in diabetes mellitus Amer J Med Sci 219 482 (1950) — A new liverextract derives from pregnant mammilian liver I Its effect on peripheral neurophathy Amer J Med 12 53 (1952)
DOLGER H Clinical evaluation of vascular damage in diabetes mellitus J Amer Med Assoc 134 1289 (1947)
Editorial Brit Med J 1953 1438 — EPSTEIN H S Clinical aspect of diabetic neuropathy Arch of Neur 6 (1952) — Some clinical aspects of diabetic neuropathy J Nerv Dis 115 543 (1952)
GRANSTROM K O Nomenclature in retinal changes associated with internal diseases particulary hypertensive diseases and diabetes mellitus Acta med scand (Stockh) Suppl 196 40 (1947)
HARNACK G A v Das Burning feet Syndrom als Komplikation des juvenilen Diabetes Ann paediatr (Basel) 1 7 224 (1951) — HINDEMITH, H Gelenkerkrankungen bei Diabetes mellitus Dtsch Arch klin Med 196 65 (1949) — HIRSON C and others Brit Med J 1408 (1953)
JORDAN RANDALL and BLOOR Arch Int Med 55 26 (1935) — JOSLIN E P and ROOT Trans Amer Phys 54 251 (1939) — JOSLIN L P Status of living diabetics with onset under forty years of age J Amer Med Assoc 147 209 (1951)

Kalvar A J J Clin Endocrin 24 251 (1939) — Klemperer, F u M Weismann Nervenarzt 3 391 (1930) — Kuchenmeister H Die Wirkung des Rutins auf die Capillarpermeabilität Klin Wschr 1949 37 — Kuhnau J Rutin ein neuer wasserlöslicher Wirkstoff von Vitamincharakter Klin Wschr 1949 294 — Kurschinsky G Über Gefäßabdichtung durch Rutin Klin Wschr 1949 317
Larson D L and J H Auchincloss Arch int Med 86 (1950) — Lefkovits A M and J M Young Lipaemia retinalis and xanthoma diabeticorum in diabetes mellitus Ann Int Med 3 (1930) — Leval Picqueche zit bei J M Charcot Sur un cas de paraplégie diabétique Arch de Neur 19 305 (1890) — Levitt I M M R Cholst I S King and M B Handelsman Rutin therapy for increased capillary fragility and retinopathy associated with diabetes mellitus Amer J Med Sci 21 130 (1948) — Leyrat M et L Lanfique Presse méd 101 3 (1953)
Lostmann W u W Wiesfr Klin Mbl f Augenheilk 1 336 (1953)
Rabinowitsch J M Experience with a new liverextract for the treatment of diabetic neuropathies Amer J Med Sci 29 (19) — Penold A I u A Marble Einige Ergebnisse der neueren Diabetesforschung in den USA Schweiz med Wschr 1949 565 — Root H F and Rogers New England J Med 0 1049 (1930) — Root H F New York State J Med 4 2296 (1942) — The special senses in diabetes in Joslin u Mitarb (Zi) 8 Aufl S 55 1946 — Med Clin N Amer 1433 (1) — Ruy H and Epstein J Clin Endocrin 3 2 (1 4) (100 Fälle)
Saler H u A Dussler Klin Wschr 1953 960 Schneider R W Use of british antilewisite (BAL) Cleveland Clin Quart 1 137 (1950)
Taubenhaus Med Klin 1934 1330 Treusch J V Diabetic neuritis A tentative working classification Proc Staff Meet Mayo Clin 0 393 (1945)
Waldmann J and D Neidoff Rubeosis iridis diabetica Report of a case Arch of Ophthalm 4 708 (1949) Weinstein E A and H Dolger External muscle palsies occuring in diabetes mellitus Arch of Neur 0 J (1948) — Wilson J L H F Root and A Marble Prevention of degenerative vascular lesion in young patients by control of diabete Amer J Med Sci 1 4 9 (19 1)

λ) Komplikationen mit chirurgischen Erkrankungen einschließlich der malignen Tumoren

Es ist eine bekannte Tatsache daß der Zuckerkranke weit mehr zu Infektionen neigt als der Nichtdiabetiker Insbesondere gilt das für die eitrigen Formen An der Haut sind es vor allem Furunkel Karbunkel Abscesse und Phlegmonen in der Brust Lungenabscesse im Abdomen Appendicitis Cholecystitis paranephritische Abscesse usw Von der Gangrän war schon S 700 die Rede

Alle diese Kombinationen sind mit hoher Mortalität verbunden Sie betrug nach der großen Statistik von Joslin u Mitarb (Z S 156) in den ersten Jahren nach Entdeckung des Insulins (1922—1936) 13 % in den letzten Jahren (1944—51) immer noch 6 6 Heute würde man durch einen rechtzeitigen chirurgischen Eingriff manchen Kranken retten können der früher zugrunde ging aber die Scheu vor der Operation war damals sehr groß weil man mit einer durchschnittlichen Mortalität von 40 % rechnen mußte Man war daher mit Eingriffen sehr zurückhaltend und ließ nur sehr strenge vitale Indikationen gelten

Das Insulin hat hier die Situation grundlegend und sehr vorteilhaft geändert Ja man kann sagen daß der Diabetiker heute durch chirurgische Maßnahmen kaum mehr gefährdet ist als der Nichtdiabetiker Infolgedessen können auch die Indikationen die gleichen sein wie bei letzteren

Wesentlich trägt die moderne Chemotherapie mit Sulfonamiden und Antibiotica dazu bei So betrug die Mortalität bei 3556 operierten Kranken von Joslins Klientel in den Jahren 1923—41 3 bei 1453 der Jahre 1942—46 nur noch 2 % (Weiteres Zahlenmaterial bei A W Fischer sowie McKittrick u Root) Sprague Wilder u Mitarb berechneten für 2086 Operierte der Mayo Klinik wobei auch kleinere Eingriffe wie Inzisionen mitgerechnet sind 3 3—4 % Bei den einzelnen Erkrankungen liegen die Zahlen sehr verschieden Die primäre Operationsmortalität ist minimal Es sind sekundäre Komplikationen wie Pneumonien Sepsis Herzinsuffizienzen Thrombosen und Lungenembolien usw die den Kranken hinterher zum Verhängnis werden können

DIEBOLD u FALKENSAMER Dtsch Arch klin Med 181 125 (1937)
ELSCHNIG A Beih Med Klin 1909
FISCHER Klin Mbl Augenheilk 106 609 (1941) — FRIEDENWALD J S Amer J ophthalm 37 953 (1954) — FROMELT Klin Wschr 1938 404
LE GRAND DU SAULLE Les accidents cérébraux dans le diabète Gaz Hôp 1884 Nr 18 21 24 27 30 (1884)
HEINE J Dtsch med Wschr 1939 398 — HEINSIUS Klin Wschr 1939 1158 — HIRSCHBERG Über diabetische Netzhautentzundung Dtsch med Wschr 1890 Nr 50/51 — Über diabetische Erkrankungen des Sehorgans Dtsch med Wschr 1891 467
JORDAN Arch Int Med 57 307 (1936)
LAUDENHEIMER Paralytische Geistesstorung infolge von Zuckerkrankheit Arch f. Psychiatr 30 H 2 (1897) — LAUDENHEIMER Diabetes und Geistesstorung Berl. klin Wschr 1898 Nr 21
MARCHAL C D DE CALVI Paris As elin (1864) — MAJOR J Amer Med Assoc 83 2004 (1924) — MAJOR and CURRAN J Amer Med Assoc 84 674 (1925) — MORGAN J J Nerv Dis 85 125 (1937) — MULLER F Dtsch Wschr 1936 931
NIEDERMEIER, S Munch med Wschr 1930 1178
PASSOW A Inaug Diss Wurzburg 1943
SHEPARDSON and CRANFORD Californ Med 35 111 (1931) — STRIECK F Über experimentell erzeugten zentralen Diabetes 49 Kongr fur inn Med Verh S 129 1937
VOLHARD F Diskussionsbemerkungen Verh Kongr für inn Med S 422 1921
WAGNER H P and R M WILDER The retinitis of diabetes mellitus J Amer Med Assoc 6 515 (1921) — WAITE and W P BEETHAM New England J Med 212 367 (1935) — WUTH Z Nervenheilk 64 83 (1921)

Einzelarbeiten (zweiter Teil)

ALTHAUS J On sclerosis of the spinal cord etc London Longmans Green & Comp 1885 — APPEL W Zur Ätiologie der Retinitis diabetica Dtsch Arch klin Med 19 656 (1950) — APPEL W H F PIPER u H STARKE Zur Pathogenese der Augenveranderungen bei Diabetes Halle a S Carl Marhold 1952
BEDROSSIAN P H and others Arch of Ophthalm 50 272 (1952) — BEHR, G v Intraocular vascular proliferations in diabetes mellitus Acta med scand (Stockh) Suppl 196 24 (1947) — BAILEY C C and J MURRAY The nervous system and diabetes mellitus in JOSLIN u Mitarb 8 Aufl S 557 1946 — BAILEY C C and POOT zit bei JOSLIN u Mitarb Treatment of diabetes mellitus (Z) 8 Aufl S 567 1946 — BALLANTYNE Arch of Ophthalm 33 97 (1945) — BEARWOOD J T E ROBERTS and R TRUEMAN Observations on the effect of rutin and hesperid in diabetic retinitis Proc Amer Diab Assoc 8 243 (1948) — BEETHAM W P Diabetic retinopathy during pregnancy Trans Amer Ophthalm Soc 48 205 (1951) — BERTRAM F Traitement de troubles ulterieurs en diabetes mellitus 1 int Congr of intern Diabetes federation Verh 9 Juli 1952 — BROCH O J and O KLOVSTAD Polyneuritis in diabetes mellitus Acta med scand (Stockh) 1.. 514 (194)
CALVY M DE Recherches sur les accidents diabetiques Paris As elm 1864 — CAREY and H HUNT New England J Med 212 463 (1936) — CHOLST M R u a The response of the retinal vessels to priscoline in various vascular conditions Amer J Ophthalm 35 191 (1952) — Small vessel dysfunction in patients with diabetes mellitus II Retinal vessel response in diabetes following priscoline Amer J Med Sci 224 39 (1952) — COLLENS W S u a The treatment of peripheral neuropathy in diabetes mellitus Amer J Med. Sci 219 482 (1950) — A new liverextract derives from pregnant mammilian liver I Its effect on peripheral neurophathy Amer J Med 12 53 (1952)
DOLGER H Clinical evaluation of vascular damage in diabetes mellitus J Amer Med Assoc 134 1289 (1947)
Editorial Brit Med J 1953 1438 — EPSTEIN H S Clinical aspect of diabetic neuropathy Arch of Neur 67 (1952) — Some clinical aspects of diabetic neuropathy J Nerv Dis 115 543 (1952)
GRANSTROM K O Nomenclature in retinal changes associated with internal diseases particulary hypertensive diseases and diabetes mellitus Acta med scand (Stockh) Suppl 196 40 (1947)
HARNACK G A v Das Burning feet Syndrom als Komplikation des juvenilen Diabetes Ann paediatr (Basel) 177 224 (1951) — HINDEMITH H Celenkerkrankungen bei Diabetes mellitus Dtsch Arch klin Med 196 65 (1949) — HIRSON C and others Brit Med J 1408 (1953)
JORDAN RANDALL and BLOOR Arch Int Med 55 26 (1935) — JOSLIN E P and POOT Trans Amer Phys 54 251 (1939) — JOSLIN L P Status of living diabetics with onset under forty years of age J Amer Med Assoc 147 209 (1951)

Kau ar 1 J J Clin En locr n 4 ol 1939 Klemperer, F u M Weissmann
Ver enarzt 3 091 (1930) — Kuchenmeister H De W kung d s Ru ins auf d e Capillar
pe m abilität Kl n Wschr 1941 9 K na J I ut n e n neuer wasserl s 1 r W rk
stoff von V tam n ha akter K n W hr 1949 904 Kus ni sky G Über Gefäß
abd el tung durch Rut n Kl n Ws hr 1949 317
Larso D L an l J H V chin zoss Arcl nt Med S 6 19 0 Lefko its 1 M an l
J M Young L paem a ret alis an l xanthoma l abet orum n liabetesmellitus Ann Int Med
3 5(19 0) Le al Picque ne z t b J M Charcot Surun a edeparapl l diabèt qu
Arc de Neur 19 30 (1890) Levitt I M M I C olst R S King and M B Handelsman
Put n herapy for n rea edcap l ary f agility an lre nopath asso ated w th l abe es mell tus
mer J Med S 1 130 (1949) Le r t M t L La Picque Presse mé l 194 3
Lostmann W u W W esen K n Wb f Au en leilk 1 336 1953)
Rab o itsch J M Exper n e w th a new livere xtra t for the treatment of d abet c
neuropath es Amer J Med Sc 9 19 Pexold A F A Marble F nge Ergeb
nisse der neueren D abete fors hung n den USA S hwe z med Ws hr 1949 60 I oot
H F and Po ers New En l nd J Med 0 1049 (1930) Poot H F New Yo k
State J Med 4 96 134 Th spe al s nse in d abe 1433 19) in Jo lin u M arb (Z1)
8 A fl S o5 1946 Me l N n I dy H an l Fiste
J C n Fn lo r n o 99 194 1 K Fa
Sa fr H n A D s ler K n W hr I 3 9 0 Sc e der R W U e of british
antilevis te (BAL) C eve and Clin Qu rt I 13 (1J)
Taube A s Med Kl 1934 139 Tra sc J V D abe c neur t 1 tentat ve
wo k ng l f at on Proc S aff Mec Ma o n 0 393 (194)
Walds a J and D Ne doff I ubeos url d be a Peport of a ase Arcl of
Ophthalm 4 08 (1913 We st L \ an l H Dolger External muscle pals es
occur ng n d ab tes mell t s A h of Neu 0 9 1948 W l on J L H F Root
and A Marble Prev nt on of d g n a ve as ul 1 on n young p t nts by controll
of diabetes Amer J Med S 1 4 9 19 1

λ) Kompl kat on n m t el irur l el en Erkrar kungen einsel l eßl el d r i al enen T oren

I s ist e ne b kan te Tat a he daß der Zu k rl ra ke e t mel r z i Infekt one
e gt als ler N chtd abet ker In be ondere g lt las f r l e e tr gen Forn en An
der Ha t s nd es or allem Fur tk l Karbu kel Ab ces, e un l I I I gn o en n ler
Bru st Lungenabsces e in Abd men Appe l t s Cl olecyst t s paranepl r t sel e
Absces e us Vo ler C a gra ar scl n S 00 1 e Ped
Alle l seKompl nat onens lm t l oler Mortal tat verb nde S e betrug ael ler
großen Stat t k n J lin u M t rb (Z S 18) n le ersten Jahren i acl Ent
leckung l s I sul s (1 —1 36) 13 (° 1 de letzten Jal ren (1944— 1) im ner
noel 6 6° He t urde n a d rel e nen re l tze t gen cl rurgisel e I ngr ff
n anchen Kra ike retten ko nen 1 r fruler zugru de g ng al er 1 e Sche 1 vor
der Operat o ar lan als sel r gr ß el man m t e ner lurchscl 1 ttl cl en Mor
talitat von 40° n l ne m ßte Man war daher n t E ngriffen sel r zuruckl alte d
nd l eß nur sel r stre g v tale Ind kat one gelten
D s I sul hat l r de S t at n gru llegen l und sehr vorte ll aft geandert
Ja ma kann sage laß l r D abet ker l e te l rcl el rurgi cl e Maßnal nen
ka n mel r g f l rdet ist als ler N chtd abet ker Infol edess n kon en a cl d e
In l kat onen d e gl cl en s le letztere
Wes ntl cl tr gt lie moderne Cl n tl erap e m t Sulf namiden u l Ant b t ca
daz l S betrug l e Mort il t t be 3 6 oper erten Krank n von Jo lins
Kl ntel in le Jal re i 19 3—41 3 o bei 14 3 der Jal re 194 —4(i ur n el 00
(W teres Zal l aterial be V W Fi cher o McKittrick u Root) Sprague
Wili fi 1 M tarl berecl eten fur 00 6 Operierte der Mayo Kl n k wobe
a cl kl nere F gr ffe o l z o en n tgerechnet s nd 3 3—4 o B de e n
zel en Erkrankungen l egen l e Zal l sel r versel eden D e Fri nare Operations
m rtal tät 1 t 1 mal F s n l sek 1 re Komplikat o en ne I eumon e i
Seps s Herz n uff z enze Tl ron bo und L ngene nboli n usw
Kra iken l nterl er zu n Verl ang is erde konnen

Sehr wesentlich für den günstigen Erfolg der Operationen außer der schon genannten Chemotherapie ist eine tadellose Kompensation des D m Natürlich ist das nicht immer möglich da sehr oft sofortige Eingriffe nötig sind Wo es irgend geht sollte aber der Chirurg warten bis die Stoffwechsellage optimal gestaltet ist

Zur Erzielung eines hohen Glykogengehaltes der Leber müssen 200—300 Kh unter genügendem Insulinschutz dargereicht werden wobei Hypoglykämien die besonders bei geburtshilflichen Operationen sehr ungünstige Folgen haben können zu vermeiden sind Können die Kh oral nicht aufgenommen werden so müssen sie in Form von Glucose Lävulose Dextropur Dextroenergen subcutan oder intravenös als Tropfklystier gegeben werden

Auch der Eiweißgehalt der Kost ist mit 150—200 g sehr hoch anzusetzen da seit BURGER u GRAUHAN bekannt ist daß größere operative Eingriffe in der Regel zu enormen Eiweißeinschmelzungen führen Große Eiweißmengen sind daher auch nach der Operation erforderlich am besten in Form von intravenösen Injektionen von Aminosäuregemischen ROOT [JOSLIN u Mitarb (Z$_I$)] empfiehlt für die Vortage auch reichliche Zufuhr von Vitaminen (10 000 Einh Vit A 10 mg Aneurin 5 mg Lactoflavin 50 mg Nicotinsäureamid 2 mg Vitamin K) und ev Leberextraktinjektionen Auch Flüssigkeit (2—3 l) und Salze sind reichlich zu bemessen [Weitere Vorschriften bei MCKITTRICK DUNCAN (Z) und WOHL (Z)]

Insulin ist am Operationstage angesichts der dann stets herabgesetzten Kh Zufuhr *und zur Verminderung einer Hypoglykämie auf etwa $\frac{1}{3}$—$\frac{1}{2}$ der früheren* Menge herabzusetzen am besten unter fortlaufender Blutzuckerkontrolle

Wichtig ist die *Frage des Narkosemittels* [Zusammenfassendes bei ROOT (Z) S 584 (1952)] Chloroform und Äther scheiden wegen ihrer ungünstigen Einwirkungen auf Herz und Leber aus (BROW u LONG MALONEY u Mitarb) Die sonst sehr zweckmäßigen Barbitursäurepräparate wie Evipan Eunarcon u a auch Avertin sind wenn möglich zu vermeiden da sie oft den Blutzucker in die Höhe treiben (HUNTER u Mitarb)

Am *wenigsten belastend sind Lokal Lumbal oder Splanchnicusanaesthesie* bei allgemeiner Betäubung Lachgas Äthylen oder Pantotal Morphin und seine Derivate wirken auch blutzuckersteigernd

Gewöhnlich werfen der Operationstag und evtl auch die ersten Nachtage die Einstellung des Kh stoffwechsels vollkommen über den Haufen besonders gilt das für Abdominaloperationen und wir müssen oft froh sein wenn wir eine Ketose vermeiden und Hyperglykämie und Glykosurie in Schranken halten können An den Folgetagen muß dann sobald wie möglich wieder eine neue *Gleichgewichtslage des Kh Stoffwechsels evtl auf einem besseren Niveau herbei*geführt werden Als Übergang eignen sich manchmal Milchtage sehr gut

Während noch bei eitrigen Infektionen und anderen chirurgischen Erkrankungen des Zuckerkranken gewisse innere Beziehungen zum Grundleiden bestehen werden sie bei den *malignen Tumoren* recht vage Immerhin ist bemerkenswert daß anscheinend das Carcinom bei Zuckerkranken häufiger ist als sonst SEIFERT u EICHLER konnten das allerdings nicht bestätigen denn sie fanden bei 1860 Nichtdiabetikern in 19% bei Diabetikern in nur 9% ein Carcinom Nach der großen Todesstatistik von JOSLIN u *Mitarb (Z S 186) starben 1944—1951 9 2%* an diesem schweren Leiden Im Leben fanden sich nach MARBLE maligne Tumoren in 2 6% seiner Fälle Eine etwas höhere Zahl (3 04%) geben ELLINGER u LANDSMAN für das Monte Fiore Hospital in New York an und setzen diesen Wert in Beziehung zum Gesamtcarcinomvorkommen in New York mit nur 0 46%

Wenn diese letztere Zahl auch in einer Millionenstadt keinen Anspruch auf Exaktheit beanspruchen kann so scheint doch in Verbindung mit den anderen Zahlen so viel sicher daß der Zuckerkranke vermehrt zu Carcinomen bzw malignen Tumoren neigt

Unter 101 Carcinomkranken von JOSLIN MARBLE (Z) waren in 30% die weiblichen Genitalen und die Mammae in 13% Colon und S Romanum in 12% das Pankreas in 9% das Rectum in 6% Lippen Zunge und Wange in 5% die Haut betroffen Alle anderen Zahlen liegen darunter Merkwürdigerweise gilt das auch für den Magen und Oesophagus (je 2%) Fast stets ist der maligne Tumor die 2 Krankheit

ELLINGER u LANDSMAN stellten in ihren Fällen Beziehungen zwischen der Virulenz der malignen Tumoren und der Schwere des D m fest Die Lebensdauer seit Beginn der ersten carcinomatosen Symptome betrug in leichten D m Fällen 4 6 Jahre in den schweren nur 0 9 Jahre

Es ist nicht leicht die Ursachen für die vermehrte Empfänglichkeit der Zuckerkranken für maligne Tumoren zu erklären Eine allgemeine Vitalitätsherabsetzung liegt zweifellos vor Dazu kommt vielleicht daß das süße Milieu des diabetischen Organismus für Entstehung und Wachstum der malignen Zellen günstig ist Wie sehr beides von der Ernährung und dem Ernährungszustand des Gesamtorganismus abhängig ist zeigt am besten der Einfluß der Unterernährung der Kriegs und Nachkriegsjahre auf die Mortalität an malignen Tumoren in Deutschland Entgegen jeder Erwartung ist diese nach Mitteilung des Statistischen Landesamtes in Bayern von 18 pro 10 000 Einwohnern 1939 auf 14 4 im Jahre 1948 abgesunken

Einer Sonderbesprechung bedarf das *Pankreascarcinom* Es macht nach MARBLE 12—13% nach MCKITTRICK u ROOT sogar 22 4% der Diabetikercarcinome aus gegenüber 2 5—4 8% bei Nichtdiabetikern (HOFMANN BIGELOW u LOMBARD) Der Tumor muß schon sehr groß sein und fast ⁴/₅ der Drüse zerstört haben um einen D m auszulösen der in solchen Fällen dann natürlich die 2 Krankheit ist Einer dieser außerordentlich seltenen Fälle eigener Beobachtung wurde schon früher (S 682) mitgeteilt Er ist in seinem klinischen Verlauf in mehrfacher Beziehung bemerkenswert dadurch daß trotz schwerster Zerstörung des Pankreas (bei der Autopsie wurden sichere Inseln nicht mehr gefunden) der D m leicht war in seinen Symptomen wechselte und weitgehend von Kh und Insulinzufuhr unabhängig war Auch war der Blutzucker nie erhöht In einem ähnlich gelegenen Falle von M LABBÉ u Mitarb bei einer 67jährigen Frau begann der D m 2 Jahre vor den Carcinomerscheinungen Die Diagnose des Pankreascarcinoms wird nach WETZEL MEIER u WEGENER (47 Fälle) in fast der Hälfte der Fälle (4—%) erst bei der Obduction gestellt

Literatur

I Zusammenfassende Darstellungen (Z)

MAIER I Kreb In BOLLERS Diabetes mellitus (Z) S 589 19 0 — MANDL F Chirurgische Eingriffe In R BOLLERS Diabetes mellitus (Z) S 547 19 0 — MARBLE A Cancer complicating diabetes in JOSLIN u Mitarb Treatment of diabetes mellitus (Z) 8 Aufl S 643 1946 9 Aufl S 684 19 — MCKITTRICH and H F ROOT Diabetic surgery Philadelphia Lea a Febiger 19 8 —

ROOT H F Surgery and diabetes in JOSLIN u Mitarb Treatment of diabetes mellitus (Z) 8 Aufl S 6 1946 9 Aufl S 1 19

SPRAGUE R C and J M WILDER Textbook of surgery 3 Aufl S 168 Philadelphia u London W B Saunders Company 194

WETZEL C H C MEIER u M C WEGENER Zur Klinik des Pancreascarcinoms Ärztl W hr 19 1 — W m Dietotherapy Philadelphia u London W B Saunders Company 194

II Einzelarbeiten

BIGELOW and LOMBARD Cancer and other chronic diseases in Massachusetts Boston Houghton Mifflin 1933 — BROWN and LENO Anesth a Analg 9 193 (1930) — BÜRGER M u GRAHAM Ei eiß erf ll bei Operationen Z exper Med 2 6 (19) 2 16 (1923)

ELLINGER and LANDSMAN N Y State J Med 41 2 (1941)

Fischer, A. W.: Diabetes und Chirurgie. Vorträge aus der praktischen Chirurgie. Stuttgart: Ferdinand Enke 1937.
Hofman: New England J. Med. 211, 165 (1934). — Hunter, R. A. and others: Lancet 1955, 1353.
Joslin, E. P.: Treatment of diabetes mellitus. J. Amer. Med. Assoc. 139, Nr 1, 1 (1949).
Labbé, M., Boulin, Uhry et Antonelli: Bull. Soc. méd. Hop. Paris 52, 390 (1936).
Maloney, A. H., B. Graves and L. C. Rhodes: Carbohydrat metabolism during prolonged ether and chloroform anesthesia. I. Blood sugar and Liver glycogen in dogs. Current Res. Anesth. a. Analges. 25, 89 (1943). — Marble, A.: New England J. Med. 211, 339 (1934). — McKittrick and H. F. Root: Arch. Surg. 40, 105 (1940).
Seifert, P., u. R. Eichler: Z. f. Krebsforsch. 60, 200 (1954).

μ) Diabetes und Schwangerschaft

Vor der Entdeckung des Insulins war das Auftreten einer Schwangerschaft kaum ein Problem, denn es kam fast nie dazu, und trat dann einmal das früher gefürchtete Ereignis ein, so war der Arzt, wenn er nicht die Schwangerschaft unterbrechen wollte oder konnte, machtlos. Er mußte dem Schicksal seinen Lauf lassen, der oft zum Tode der Mutter oder fast regelmäßig zum Tode des Fetus führte.

Heute dagegen ist die Schwangerschaft der diabetischen Frau fast ebenso häufig wie die der nichtdiabetischen, und gegenüber kaum einer Komplikation *der Zuckerkrankheit sind wir heute therapeutisch so günstig dran wie bei der* Gravidität (neueste Zusammenfassungen vor allem bei P. White [unter Joslin] u. Eastman, Peterson u. Burnstein). Zunächst ein paar Zahlen aus früherer Zeit. Bouchardat (1870) hat überhaupt nie eine schwangere Zuckerkranke gesehen, Naunyn u. C. von Noorden in ihrem großen Krankengut nur eine. Lecorché u. Frerichs geben allerdings aus den 70er und 80er Jahren des vorigen Jahrhunderts 6% an, spätere Statistiken von C. von Noorden 3,7% bis 3,8%. In den Statistiken von vor etwa 20 Jahren (Lit. bei Schur, Stähelin u. White) schwanken die Zahlen zwischen 4,7—10%. Die höchste Zahl gilt für Joslins Krankengut und damit übereinstimmend auch für das unsrige aus den Jahren 1926—1944. Es kann heute keine Rede mehr davon sein, daß die Diabetikerin nur selten *konzipiert*. Ich kannte eine leichte Zuckerkranke, die 8mal konzipierte, und eine sehr schwere mit drei Graviditäten. Joslin fand bei 202 seiner Kranken 306 Schwangerschaften, und es ist bezeichnend für *die radikale Änderung der* Situation, daß P. White (1952) in ihrer Darstellung in der neuesten Auflage der Monographie von Joslin u. Mitarb. angibt, daß in der großen Klientel von Joslin in den letzten Jahren nur ganz ausnahmsweise eine zuckerkranke Frau zur Untersuchung und Beratung wegen Sterilität kam.

Wenn auch m. W. ein genügend großes Vergleichsmaterial noch nicht vorliegt, so kann wohl kaum daran gezweifelt werden, daß die Fertilität der diabetischen Frau nicht ganz die gleiche ist wie die der nichtdiabetischen.

Jedenfalls gilt das für den Durchschnitt, wobei ein Unterschied zwischen *gut eingestellten und schlecht behandelten* Zuckerkranken besteht. Dieser radikale Wandel ist zweifellos in erster Linie auf das Insulin zurückzuführen, *aber sekundäre* Faktoren, die sich durch das Insulin nicht beeinflussen lassen, *spielen auch eine* Rolle für die manchmal herabgesetzte Konzeptionsfähigkeit. Es sind das Atrophien des Follikelapparates (Kraus), abnorme Prolanproduktion durch den Hypophysenvorderlappen (Joslin, White), ferner genitale Hypoplasien oder Atrophie, z. T. zum Teil in Abhängigkeit von der abnormen Ovarialfunktion und vielleicht auch die Glykopenia uteri von Zondek.

Nicht jeder *Zucker im Harn* von Schwangeren bedeutet einen D. m. *Die in den* letzten Schwangerschaftsmonaten auftretende oder sich verstärkende *Zuckerausscheidung* ist sehr oft eine Lactosurie, die sich durch Nichtvergärbarkeit und andere Proben leicht identifizieren läßt. Auch eine echte Glykosurie kann durch

aus harmlos sein, denn sie findet sich nach PILLMAN, WILLIAMS u. WILLS u. a. [Lit. bei JOSLIN u. Mitarb. (Z)] bei 3—60% aller nicht diabetischen Schwangeren.

Von gynäkologischer Seite werden so hohe Zahlen vielfach bestritten, doch dürfte dies mit dem Fehlen häufiger und systematischer Untersuchungen auf Zucker zusammenhängen. Häufiger als Glykosurien sind pathologische Hyperglykämien oder positive Staubeffekte (NÜRNBERGER, HEYNEMANN). Die Mengen sind *fast immer gering (0,2—1%, mit 2—10 g Gesamtausscheidung pro Tag)*, doch sind auch Höchstwerte mit 7% und 40 g beschrieben. Die Ausscheidungshöhe ist weitgehend unabhängig von der Kh-Zufuhr. Mit der Geburt verschwindet bei der nichtdiabetischen Frau die Glykosurie. Da der Blutzucker fast immer normal und die Nierenschwelle herabgesetzt ist, gehört die Schwangerschaftsglykosurie in das Gebiet des Diabetes renalis (MAASE u. UMBER mit ihren Mitarb.) und ist harmlos wie dieser. Ein erhöhter Blutzucker ist immer verdächtig auf beginnenden D. m. Die Entscheidung ist oft erst möglich nach Beendigung der Geburt. Werden die Werte dann wieder normal und fallen auch die Belastungsproben regelrecht aus, dann handelt es sich sicher um keinen D. m. Sind die letzteren aber pathologisch, so kann eine latente Form vorliegen, die weiterer Beobachtung bedarf.

Auch Mischformen von Schwangerschaftsglykosurie und echtem D. m. kommen vor, in unserem Krankengute in 6 Fällen.

Die Schwangerschaft bei zuckerkranken Frauen war früher eine sehr gefährliche, oft tödliche Komplikation. Die große Statistik von OFFERGELD aus dem Jahre 1909 gibt eine Mortalität von 50% an (meist im Koma) und von weiteren 21% in den nächsten $2^1/_2$ Jahren. Auch COLORNI (zit. bei KRAUS) berechnet für 85 Fälle der Weltliteratur in der Vorinsulinära eine Lebensdauer von nur drei Jahren nach Beendigung der Schwangerschaft bei 46% der Frauen. Angesichts *so erschütternd hoher Zahlen war es verständlich, daß eine möglichst frühzeitige* Unterbrechung der Gravidität eine Indicatio vitalis war.

Die Lebensgefahr für die Mutter ist seit der Entdeckung des Insulins immer geringer geworden. HANSEN (zit. bei KRAUS) gibt 17%, WALKER (zit. bei KRAUS) 10,5%, JOSLIN früher 3,8% Todesfälle an. In einer Serie von 271 Fällen der Jahre 1936—46, die WHITE (unter JOSLIN) verfolgte, starben nur 0,4%, d. h. nicht mehr als Nichtdiabetikerinnen (0,5%). In dem letzten Bericht über 439 Kranke waren es sogar nur 0,2% (1 Todesfall durch zusätzliche toxische Hepatitis).

Trotzdem war diese große Serie nicht frei von anderweitigen Komplikationen: 1% bekamen Eklampsie, 17% hatten Hypertonie und Albuminurie, 18% nur Hypertonie, 8% nur Albuminurie, 2% Koma, 2% Placenta praevia, 1% stärkere Hypoglykämie.

In 5% der Fälle entwickelt sich der D. m. in der Schwangerschaft, besonders bei Belasteten. Der Einfluß dieser Komplikation auf den Ablauf des Grundleidens ist verschieden. Ein Maß dafür ist der Insulinbedarf. Oft kommt es zu einer Verschlimmerung in den ersten Schwangerschaftsmonaten, bedingt wahrscheinlich durch gesteigerte Hypophysenvorderlappentätigkeit mit vermehrter Produktion der diabetogenen Substanz von HOUSSAY, manchmal auch durch Schwangerschaftserbrechen und dadurch bedingte Verschlechterung der Stoffwechsellage. In den folgenden Monaten kann eine zunehmende Besserung selbst gegenüber der Zeit vor der Konzeption eintreten infolge vermehrter Tätigkeit des fetalen Inselapparates, für die HEIBERG auch ein histologisches Substrat fand. In manchen Fällen tritt auch das Gegenteil ein [vgl. z. B. N. BERGVIST (1954) (Lit. bei HAGBARD) und G. DUNCAN (Z) 1954].

Eine weitere Gefahrzone droht während und kurz nach der Geburt mit Komagefahr, Uterusatonie, Blutungen, abnorm großen Kindern (in 80% nach FISCHER).

und puerperalen Infektionen doch gibt es auch Fälle in denen der Kh Stoffwechsel in der ganzen Schwangerschaft unverändert bleibt Schließlich sind sogar in leichten Fällen Besserungen von FORRO u RATHERY u a beschrieben bedingt vielleicht durch eine besonders ausgiebige fetale Insulinproduktion

Während somit heute die Gefahren für die Mutter weitgehend gebannt sind gilt das leider noch nicht für das Kind Die Diabetikerin neigt in hohem Grade zu *Abort* früher sogar sechsmal mehr als die Nichtzuckerkranke

Die älteren Statistiken verzeichnen enorm hohe Mortalitätsziffern für den Fetus 67% (OFFERGELD) 50% (SEITZ) 30% [v NOORDEN u ISAAC (Z)] 25—60% je nach Alter der Mutter und Dauer der Krankheit (WHITE) 68% der Totgeburten treten nach P WHITE in den letzten 4 Schwangerschaftswochen auf Bei den 78 gestorbenen Kindern in der großen Serie von P WHITE handelte es sich in 1% der Fälle um Eklampsie in 5% um Koma in 9% um congenitale Anomalien *in 20% um Beckenarteriosklerose der Mutter*

Die Hauptursache aber waren in 97% die *Störungen im Sexualhormonhaushalt* Wird dieser in später noch zu besprechender Weise regularisiert und 3 Wochen ante terminum die Geburt durch Kaiserschnitt eingeleitet so sank bei den WHITEschen Kranken die fetale Mortalität auf 15—17% in den Fällen von PEDERSEN *sogar zuletzt (1954) auf 12% bei langer Behandlung Ähnlich sind auch die Zahlen* von HAGBARD aus 21 geburtshilflichen Kliniken Schwedens (14 3% für die Jahre 1951—1954 gegen bei 33 6% von 1948—1951)

Dieselben günstigen Zahlen erhielten auch ohne das WHITEsche Verfahren HURWITZ u IRVING (15%) sowie MENGERT u LAUGHTIN (18%) doch handelt es *sich bei diesen Autoren um ein sehr viel kleineres Krankengut (53 bzw 33 Fälle)* Über die beste Zahl (nur 3 8%) berichtete bei allerdings auch nur 26 Geburten RANDALL aus der Mayoklinik bei Hormonbehandlung und frühzeitigem Kaiserschnitt gegenüber 37 5% Totgeburten und Frühtodesfällen bei vaginaler Entbindung

Sehr wesentlich wirkt sich auch die Kompensation des Kh Stoffwechsels aus Ist der D m gut eingestellt so sind die Chancen für ein am Leben bleibendes Kind nach JOSLIN 80—85% gegenüber 52% bei der ungenügend behandelten Frau

Sehr ungünstige Zahlen sind auch noch aus den letzten Jahren mitgeteilt [Lit bei E GRAFE Z (1955)] so von PEDERSEN (41%) PATON (26 3% PATTERSON u BURNSTEIN (35%) HENLEY bei einer Zusammenfassung von 1269 Graviditäten der Literatur (36 6%) RIKE u FAUCELL (28 8%) 10% bei frühzeitigem Kaiserschnitt) [Weitere Literatur bei STEPHANI u Mitarb LONG u Mitarb WORM (Z) (1956) u a]

Der frühzeitige Kaiserschnitt beseitigt auch weitgehende Gefahren die der Mutter durch die abnorme Größe vieler Feten in Gestalt von Blutungen langen Geburten und Infektionen drohen

Als Ursachen des intrauterinen Fruchtabsterbens wurden früher von gynäkologischer Seite außer schlechter Stoffwechsellage Hydramnios Überentwicklung der Feten mit Ödem Ernährungsstörungen der Placenta mit Übergang toxisch wirkender Substanzen in den fetalen Kreislauf angegeben

Heute wissen wir seit der 1 Mitteilung von MURPHY (Lit bei P WHITE) und vor allem den Erfolgen der JOSLINschen Klinik (JOSLIN WHITE TITUS u HUNT) daß der entscheidende Faktor für den Fetaltod in der Regel die Störungen im ovarialen und hypophysären Hormonhaushalt sind die bei 80% der schwangeren Diabetikerinnen gefunden werden in weit geringerer Zahl aber auch bei Nichtzuckerkranken vorkommen

Es kommt zu einer vermehrten Produktion von Prolan einer dadurch bedingten verminderten Progesteronwirkung erhöhten Serumgonatropingehalt abnorm niedriger Ausscheidung von Pragnandiol (vgl auch SMITH u SMITH) und einem

Verschwinden der basophilen Zellen aus dem Vaginalsekret. Die Methode des Vaginalabstrichs ist der einfachste Test zur Feststellung einer vorliegenden Sexualhormonstörung. Hinsichtlich der Bestimmungsmethoden für die einzelnen Sexualhormone sei auf die Angaben bei P. WHITE [JOSLIN u. Mitarb. (Z) S. 772] verwiesen.

Ist der Hormonhaushalt von vornherein normal, so bleiben 95% der Kinder nach WHITE am Leben, wird er therapeutisch normalisiert, so sind es 89%.

Zur Normalisierung empfiehlt P. WHITE (Z) folgendes Injektionsverfahren ab 20. Schwangerschaftswoche:

Schwangerschaftswoche	Progesteron mg	Estrogen (Stilboestrol) mg
20—24	5	5
24—28	10	10
28—32	15	15
32—36	20	20
36	20	25
	15—20	30—50

Die Injektionen werden täglich oder jeden 2. Tag vorgenommen. Auch Prolutonimplantate haben sich bewährt. Dies Vorgehen, das kürzlich auch PALMER u. BARNES mit Erfolg anwandten, hat kaum Versager, wenn es mit der künstlichen Geburtseinleitung durch Kaiserschnitt in der 37. oder Anfang der 38. Schwangerschaftswoche verbunden wird. TITUS hatte zuerst (1928) zu dieser Maßnahme geraten [Lit. bei P. WHITE (Z)].

MENGERT u. LAUGHLIN sowie DUNCAN u. FETTER (Z) verzichten auf den Kaiserschnitt bei normalisiertem Kh- und Hormonstoffwechsel, wenn der Geburtshelfer damit einverstanden ist. Entscheidend war für sie die Erwägung, daß der Kaiserschnitt mit einer Mortalität von 8—16% verbunden ist. Ihre Resultate waren fast ebenso gut wie die von WHITE. STEPHANI u. Mitarb. hatten bei 52 Schwangeren in 92% auch ohne Hormone lebende Feten.

Die Normalisierung des Sexualhormonhaushalts ist sehr mühsam und vor allem sehr kostspielig und wird in den letzten Schwangerschaftswochen am besten in der Klinik durchgeführt.

Ich verfüge nur über eine derartige Beobachtung aus dem Jahre 1938 in Zusammenarbeit mit Prof. GAUSS, dem früheren Direktor der Universitäts-Frauenklinik in Würzburg, als die Methode noch ganz neu war. Da es die erste ihrer Art in Deutschland und in ihrem Erfolge sehr eindrucksvoll war, sei sie kurz mitgeteilt.

42jährige, sonst gesunde, nicht belastete Frau, litt seit 8 Jahren an schwerem D. m. und hatte bereits 3 Aborte hinter sich, der 3. führte zum Koma, in dem die Zuckerkrankheit erst festgestellt wurde (durch THANNHAUSER, FREIBURG). Trotz tadelloser Normalisierung des Kh-Stoffwechsels bei der sehr zuverlässigen, dauernd kontrollierten Frau ließ sich bei meiner klinischen Behandlung der 3. Abort nicht verhindern. Bei dem dringenden Verlangen der Kranken nach einem Kind trotz aller früheren Enttäuschungen und Gefahren kam es zu einer 4. Schwangerschaft. Von der an und für sich indizierten Interruptio wurde auf dringenden Wunsch der Kranken abgesehen und nach den Vorschriften von JOSLIN u. WHITE eine fortlaufende Proginon-Proluton-Behandlung in der Frauenklinik durch Prof. GAUSS durchgeführt. Es gelang, die Schwangerschaft bis 14 Tage ante terminum aufrechtzuerhalten. In der 38. Woche wurde dann durch Kaiserschnitt ein normales lebendes Kind von 3,5 kg von Prof. GAUSS zur Welt gebracht. Die Kranke war mit 220 g Kh und 50 E. Depotinsulin eingestellt und dauernd von mir kontrolliert.

Auch nach der Geburt traten weder bei der Mutter noch beim Kinde besondere Störungen auf, nur die Lactation kam langsam und anfangs etwas ungenügend in Gang. Der Kh-Stoffwechsel blieb gut kompensiert. Mutter und Kind geht es auch heute (1956) gut.

Durch die neue Methode war hier nach drei zum Teil mit Koma verbundenen Schwangerschaften bei einer 42jährigen schweren Diabetikerin ein lebendes und lebensfähiges Kind erzielt worden. Da bald hinterher der Weltkrieg ausbrach, konnte dies segensreiche Verfahren in Deutschland zunächst nicht weiter zur Anwendung kommen. Auch heute dürften in Deutschland die Erfahrungen mit dieser neuen Methode noch nicht sehr umfangreich sein.

Die *Behandlung des D. m.* in der Schwangerschaft ist im Prinzip die gleiche wie sonst. Die Kohlenhydratmenge wird zweckmäßig etwas erhöht auf 220—250 g, ebenso die Eiweißmenge auf 2,5 g pro kg Normalgewicht, die Kalorien auf 30 pro kg.

Insulin sollte außer in den allerleichtesten Fällen immer gegeben werden, aber stets unter strenger Vermeidung von Hypoglykämien, die sowohl für die Mutter wie vor allem für den Fetus gefährlich sich auswirken können.

Da, wo sie trotz vorsichtigster Dosierung zu befürchten sind, soll man lieber eine geringfügige Restglykosurie von 10—15 g und eine leichte Hyperglykämie (etwa 0,15%) bestehen lassen, vor allem kurz vor der Geburt. Im Gegensatz dazu raten DUNCAN u. FETTER (Z) zur Vollkompensierung. Nach der Geburt kann gewöhnlich die Insulinmenge herabgesetzt werden, es sei denn, daß sie es nicht schon vorher durch vermehrte Insulinproduktion des Fetus gewesen war.

Meist wird ziemlich rasch wieder der Status quo antea erreicht. Vereinzelt erleidet aber auch der diabetische Organismus durch Schwangerschaft und Geburt einen Dauerschaden, der sich in einer Erhöhung des Insulinbedarfs zu erkennen gibt.

Die *Indikation zur Schwangerschaftsunterbrechung* muß heute viel strenger gestellt werden als früher. C. VON NOORDEN u. ISAAC (Z) rieten noch 1927 in schweren Fällen stets zu möglichst frühzeitiger Interruptio.

Die weitgehende Beseitigung der Gefahren für Mutter und Kind durch die neue oben beschriebene Behandlungsmethode berechtigen uns, den Kreis sehr eng zu ziehen. In Betracht kommt die Unterbrechung nur bei schweren Komplikationen aller Art wie Tuberkulose, ernste Kreislauf- und Nierenkrankheiten, M. Basedow, M. Addison, evtl. malignen Tumoren, voraufgegangenen 2—3 Kaiserschnitten, starker Neigung zu Koma, vorausgegangenen Aborten trotz fachkundigster Behandlung, sehr hohem Insulinbedarf (über 80—100 E) oder in den sehr seltenen Fällen einer progressiven Verschlechterung der Stoffwechsellage. Eine generelle Ablehnung der Unterbrechung bei Diabetikerinnen über den Rahmen der auch für Nichtzuckerkranke geltenden Indikationen (NÜRNBERGER) halte ich für falsch und zu schematisch.

COLWELL (Z) u. a. fügen noch eine eugenische Indikation hinzu, über die sich streiten läßt. Sie wird dann angenommen, wenn beide Eltern diabetisch sind oder eine Hälfte bei starker Belastung der anderen. Ich lasse sie nur da gelten, wo die Eltern bei genauer Orientierung über die ganze Sachlage den Eingriff dringend wünschen. Einen Druck in dieser Richtung sollte man m. E. nicht ausüben, da der Arzt in diesen Dingen nicht zu sehr Schicksal spielen darf.

Am besten wird die Interruptio stets mit einer Sterilisation verbunden, wenn das auch bei manchen Frauen besonders in jüngeren Jahren auf Schwierigkeiten stößt.

Im übrigen sind die Indikationen hier die gleichen wie bei der Schwangerschaftsunterbrechung und darüber hinaus vielleicht noch in dem einen oder anderen zweifelhaften Fall zu erweitern.

Literatur

I. Zusammenfassende Darstellungen (Z)

BARTHELHEIMER, H.: Diabetes und Schwangerschaft. Ärztl. Wschr. 1950, 41.
DUNCAN, G. G. and F. FETTER: Diabetes and pregancy in DUNCAN's Diseases of metabolism 2. Aufl. (Z) S. 854. 1949. — DUNCAN, G. G. and others: Diabetes in Pregnancy. Panel Discussion. Diab. 3, 4, 53 (1954).

Hagbard L (Z₀) Pregnancy and Diabetes mellitus. A chemical study. Act. ob tetr. scand (Stockh.) 34 Suppl. 1 (1956)
Eastman N J Diabetes mellitus and pregnancy. Obstetr. Gynecol. Survey 1 3 (1946)
Moos J M and H B Mulholland Diabetes and pregnancy with special references to the prediabetic state. Ann Int Med 34 6 8 (1951)
Nelson H B, L. Gillespie and P. White Pregnancy complicated by diabetes mellitus. Obstet a. Gynecol. 1 19 (1953) — Nevratil F Schwangerschaft und Geburt. In F Bollets Diabetes mellitus (Z) S 341 1950
White P Pregnancy complicating diabetes. In Joslins u. Mitarb. Treatment of diabetes mellitus (Z) 8 Aufl S 61 1946 9 Aufl S 678 1952 — Worm M Diabetes und Schwangerschaft. Ärztl. Forsch. II I 311 (1948) 16ᵃ

II Einzelarbeiten

Bachmann C Diabetes mellitus and pregnancy with special reference to fetal and infantile loss. Amer. J Med Sci 223 681 (1952) — Bouchardat De la glycosurie chez diabétiques. Paris Baillière 1875
Colwell, A. R. Diabetes in general practice. Chicago. Dearborn 194 — Cramer H J Diabetes mellitus and pregnancy. Canad. Med. Assoc. 63 3 8 (1950)
Fischer, L. Zbl Gynäk 1935 49 — Furno Wien klin Wschr 193 1303 — Frerichs Über den Diabetes. Berlin 1884
Heiberg K A Virchows Arch 95 679 (1933) — Hennemann Th. Z Geburtsh. 111 140 (1935) — Henley W E Diabetes and pregnancy. New Zealand Med. J 40 566 (194) — Hurwitz Irving zit bei Hagbard
Kraus F I Med Klin 1936 3 — Handbuch der Gynäkologie von Veit Stoeckel, 3 Aufl Bd 9 S 845 1936
Lecorché Traité du diabète. Paris 18 I S zit bei Hagbard (Z) 1956
Maase Charité Ann 3 33 (1911) — McLatter, S C and S Burnstein Diabetes and pregnancy. Arch Int Med 83 390 (1949) — Meinert W F and K A Lavietes Thirty three pregnancies in diabetic women. Surg Gynec Obstetr 69 615 (1939)
Novak Porges u Strisower Über eine besondere Form der Glykosurie in der Schwangerschaft. Z klin Med 8 413 (1913) — Nürnberger In Halban Seitz Biologie und Pathologie des Weibes Bd 6 Teil 1 S 484 1927
Offergeld H Wechselbeziehungen zwischen Diabetes und dem Generationsprozesse Würzburg 1909
Palmer and Barnes West J Surg 53 13 (1945) — Patterson M and M Burnstein Arch Int Med 83 390 (1949) — Pan S D M Pregnancy in the diabetic. South Med J 41 1118 (1948) — Pedersen J Course of diabetes during pregnancy. Acta endocrinol (Copenh.) J 34 (1) 1 78 (1954) ferner Diab 3 199 (1954)
Randall L M Pregnancy associated with diabetes. Amer J Obstetr 51 618 (194) — Lathery F et J Froment Bull Soc méd Hôp Paris III 4 845 (1938) — Pike, P M and L M Fawcell Diabetes in pregnancy. Amer J Obstetr 56 494 (1948)
Schur H Stoffwechsel und Gynäkologie. In Halban Seitz Biologie und Pathologie des Weibes Bd 4 S 19 8 — Seitz L Pathologie in der Schwangerschaft. In Döderleins Handbuch der Geburtshilfe Aufl Bd 1 5 — Smith O W and G V S Smith Prolan and estrin in the serum and urine of diabetic and nondiabetic women during pregnancy with special reference to late pregnancy toxemia. Amer J Obstetr 33 36 (1937) — Smith O W G V S Smith and D Hurwitz The relationship between hormonal abnormalities and accidents of late pregnancy in diabetic women. Amer Med J Sci 208 25 (1944) — Increased excretion of pregnanediol in pregnancy from diethylstilbestrol with special references to the prevention of late pregnancy accidents. Amer J Obstetr 51 411 (1946) — Stefani u Mitarb zit bei Hagbard — Staehlin P Schweiz med Wschr 1941 Nr 43
Umber, F and M Rosenberg Z klin Med 108 33 (1928)
White P L S Titus E J Joslin and H Hunt Amer J Med Sci 198 482 (1939) — White P and H Hunt Pregnancy complicating diabetes. A report of clinical results. J Clin Endocrin 3 500 (1943) — White P Pregnancy complicating diabetes. Pennsylvania Med J 50 70 (1946) — White and Titus Amer J Obstetr a. Gynec 71 5 (1956)
Zondek B Gonadal function and their hormonal Regulation. Baltimore Williams a Wilkins 1941

c) Kombinationen und Komplikationen mit sonstigen Krankheiten

In den vorausgehenden Abschnitten wurden die wichtigen Kombinationen und Komplikationen besprochen, vor allem solche, die entweder durch den D m bedingt sind oder seinen Verlauf beeinflussen.

An und für sich kommt auch jede andere Krankheit bei D m vor, was bei seinem eminent chronischen Verlauf nicht überrascht. Meist handelt es sich

Durch die neue Methode war hier nach drei zum Teil mit Koma verbundenen Schwangerschaften bei einer 42jährigen schweren Diabetikerin ein lebendes und lebensfähiges Kind erzielt worden Da bald hinterher der Weltkrieg ausbrach konnte dies segensreiche Verfahren in Deutschland zunächst nicht weiter zur Anwendung kommen Auch heute dürften in Deutschland die Erfahrungen mit dieser neuen Methode noch nicht sehr umfangreich sein

Die *Behandlung des D m* in der Schwangerschaft ist im Prinzip die gleiche wie sonst Die Kohlenhydratmenge wird zweckmäßig etwas erhöht auf 220—250 g ebenso die Eiweißmenge auf 2 5 g pro kg Normalgewicht die Kalorien auf 30 pro kg

Insulin sollte außer in den allerleichtesten Fällen immer gegeben werden aber stets unter strenger Vermeidung von Hypoglykämien die sowohl für die Mutter wie vor allem für den Fetus gefährlich sich auswirken können

Da wo sie trotz vorsichtigster Dosierung zu befürchten sind soll man lieber eine geringfügige Restglykosurie von 10—15 g und eine leichte Hyperglykämie (etwa 0 15%) bestehen lassen vor allem kurz vor der Geburt Im Gegensatz dazu raten DUNCAN u FETTER (Z) zur Vollkompensierung Nach der Geburt kann gewöhnlich die Insulinmenge herabgesetzt werden es sei denn daß sie es nicht schon vorher durch vermehrte Insulinproduktion des Fetus gewesen war

Meist wird ziemlich rasch wieder der Status quo antea erreicht Vereinzelt erleidet aber auch der diabetische Organismus durch Schwangerschaft und Geburt einen Dauerschaden der sich in einer Erhöhung des Insulinbedarfs zu erkennen gibt

Die *Indikation zur Schwangerschaftsunterbrechung* muß heute viel strenger gestellt werden als früher C VON NOORDEN u ISAAC (Z) rieten noch 1927 in schweren Fällen stets zu möglichst frühzeitiger Interruptio

Die weitgehende Beseitigung der Gefahren für Mutter und Kind durch die neue oben beschriebene Behandlungsmethode berechtigen uns den Kreis sehr eng zu ziehen In Betracht kommt die Unterbrechung nur bei schweren Komplikationen aller Art wie Tuberkulose ernste Kreislauf und Nierenkrankheiten M Basedow M Addison evtl malignen Tumoren voraufgegangenen 2—3 Kaiserschnitten starker Neigung zu Koma vorausgegangenen Aborten trotz fachkundigster Behandlung sehr hohem Insulinbedarf (über 80—100 E) oder in den sehr seltenen Fällen einer progressiven Verschlechterung der Stoffwechsellage Eine generelle Ablehnung der Unterbrechung bei Diabetikerinnen über den Rahmen der auch für Nichtzuckerkranke geltenden Indikationen (NÜRNBERGER) halte ich für falsch und zu schematisch

COLWELL (Z) u a fügen noch eine eugenische Indikation hinzu über die sich streiten läßt Sie wird dann angenommen wenn beide Eltern diabetisch sind oder eine Hälfte bei starker Belastung der anderen Ich lasse sie nur da gelten wo die Eltern bei genauer Orientierung über die ganze Sachlage den Eingriff dringend wünschen Einen Druck in dieser Richtung sollte man m E nicht ausüben da der Arzt in diesen Dingen nicht zu sehr Schicksal spielen darf

Am besten wird die Interruptio stets mit einer Sterilisation verbunden wenn das auch bei manchen Frauen besonders in jüngeren Jahren auf Schwierigkeiten stößt

Im übrigen sind die Indikationen hier die gleichen wie bei der Schwangerschaftsunterbrechung und darüber hinaus vielleicht noch in dem einen oder anderen zweifelhaften Fall zu erweitern

Literatur

I Zusammenfassende Darstellungen (Z)

BARTHELHEIMER H Diabetes und Schwangerschaft Ärztl Wschr 1950 541

DUNCAN G G and F FETTER Diabetes and pregnancy in DUNCANS Diseases of metabolism 2 Aufl (Z) S 854 1949 — DUNCAN G G and others Diabetes in Pregnancy Panel Discussion Diab 3, 4 53 (1954)

HAGBARD L (Zn) Pregnancy and Diabetes mellitus A chemical study Act obstetr s and (Stockh) 33 Suppl 1 (1956)
EASTMAN N J Diabetes mellitus and pregnancy Obstetr Gyn col Survey 1 3 (1946)
MOOS J M and H B MULHOLLAND Diabetes and pregnancy with special reference to the prediabetic state Ann Int Med 34 6 8 (1951)
NELSON H B L GILLESPIE and P WHITE Pregnancy complicated by diabetes mellitus Obstet a Gynecol 1 219 (1953) — NEVPATIL F Schwangerschaft und Geburt In F BOLLERS Diabetes mellitus (Z) S 341 1950
WHITE P Pregnancy complicating diabetes in JOSLINS u Mitarb Treatment of diabetes mellitus (Z) 8 Aufl S 69 1946 9 Aufl S 6 6 1952 — WORM M Diabetes und Schwangerschaft Ärztl Forsch H I 311 (1956) 169

II Einzelarbeiten

BACHMANN C Diabetes mellitus and pregnancy with special reference to fetal and infantile loss Amer J Med Sci 3 681 (19) — BOUCHARDAT De la glycosurie chez diabète sucré Paris Baillière 18
COLWELL A R Diabetes in general practice Chicago Dearborn 194 — CRAMER H J Diabetes mellitus and pregnancy Canad Med Assoc 6 3 8 (1951)
FISCHER L Zbl Gynäk 193 49 — FORBS Wien klin Wschr 1937 1303 — FRERICHS Über den Diabetes Berlin 1884
HEIBERG K A Virchows Arch 8 6 9 (1933) — HEINEMANN TH Z Geburtsh III 1,0 (1930) — HENLEY W E Diabetes and pregnancy New Zealand Med J 46 396 (194) — HURWITZ IRVING zit bei HAGBARD
KRAUS F J Med Klin 19 (97) — Handbuch der Gynäkologie von VEIT STOCKEL 3 Aufl Bd 9 S 84 1950
LECORCHE Traité du diabète Paris 18 Lev zit bei HAGBARD (Z) 1906
MAASE Charité Ann 35 3 (1911) — McPATTERSON C and N BURNSTEIN Diabetes and pregnancy Arch Int Med 83 390 (1949) — MENGERT W F and K A LAUGHLIN Thirty three pregnancies in diabetic women Surg Gynec Obstetr 69 615 (1939)
NOVAK, PORGES u STRISOWER Über eine besondere Form der Glykosurie in der Schwangerschaft Z klin Med 413 (1913) NÜRNBERGER In HALBAN SEITZ Biologie und Pathologie des Weibes Bd 6 Teil 1 S 484 19
OFFERGELD Die Wechselbeziehungen zwischen Diabetes und dem Generationsprozesse Würzburg 1909
PALMER and BARNES West J Surg 53 1 (1945) — PATTERSON M and M BURNSTEIN Arch Int Med 83 390 (1949) — PATON D M Pregnancy in the diabetic South Med J 41 1118 (1948) PEDERSEN J Cours of diabetes during pregnancy Acta endocrinol (Copenh) 9 34 (1952) 1 78 (1954) ferner Diab 3 199 (1954)
RANDALL L M Pregnancy associated with diabetes Amer J Obstetr 54 619 (1947) — RATHERY F et P FROMENT Bull Soc med Hop Paris III 54 649 (1938) — PIKE P M and F M FAWCETT Diabetes in pregnancy Amer J Obstetr 56 484 (1948)
SCHUR H Stoffwechsel und Gynäkologie In HALBAN SEITZ Biologie und Pathologie des Weibes Bd 4 S 19 8 — SEITZ L Pathologie in der Schwangerschaft In DODERLEINS Handbuch der Geburtshilfe Aufl Bd 19 — SMITH O W and G V S SMITH Prolan and estrin in the serum and urine of diabetic and nondiabetic women during pregnancy with special reference to late pregnancy toxemia Amer J Obstetr 33 365 (1937) — SMITH O W G V S SMITH and D HURWITZ The relationship between hormonal abnormalities and accidents of late pregnancy in diabetic women Amer Med J 208 (1944) — Increased excretion of pregnandiol in pregnancy from diethylstilbestrol with special references to the prevention of late pregnancy accidents Amer J Obstetr 51 411 (1946) — STEPHANI u Mitarb zit bei HAGBARD — STAEHELI P Schweiz med Wschr 1941 Nr 43
UMBER F u I M ROSENBERG Z klin Med 104 33 (1926)
WHITE P P S TITUS E P JOSLIN and H HUNT Amer J Med Sci 198 48 (1939) — WHITE P and H HUNT Pregnancy complicating diabetes A report of clinical results J Clin Endocrin 3 500 (1943) WHITE P Pregnancy complicating diabetes Pennsylvania Med J 50 (1947) WHITE and others Amer J Obstetr a Gynec 1 57 (1956)
ZONDEK B Correlations and their hormonal Regulation Baltimore Williams a Wilkins 1941

2) Kombinationen und Komplikationen mit sonstigen Krankheiten

In den voraufgehenden Abschnitten wurden die wichtigen Kombinationen und Komplikationen besprochen vor allem solche die entweder durch den D m bedingt sind oder seinen Verlauf beeinflussen

An und für sich kommt auch jede andere Krankheit bei D m vor was bei seinem eminent chronischen Verlauf nicht überrascht Meist handelt es sich

um ein zufälliges Zusammentreffen in gleichem Maße wie bei jedem Nichtzuckerkranken Nur selten gewinnt man den Eindruck daß der D m dem Entstehen eines solchen Leidens Vorschub leistet oder umgekehrt dieses dem D m Vielleicht gilt das für die *perniziose Anaemie* Während sie früher eine so große Rarität war daß selbst so erfahrene Kliniker wie NAUNYN (Z) und VON NOORDEN (Z) sie überhaupt nicht erwähnen so konnte ROOT aus der JOSLINschen Klinik und der Literatur bis 1946 140 Fälle zusammenstellen darunter 65 eigene von denen 46 mit funiculärer Myelose kompliziert waren Ich verfüge über drei nicht publizierte Beobachtungen In JOSLINS Krankengut war der Tausendsatz 3 3‰ in *meinem eigenen 1 5‰ Beide Zahlen liegen* ungefähr innerhalb der Zahlen 2—4—6‰ die HEILMEYER und BEGEMANN in ihrer neuesten Darstellung für die Häufigkeit des Auftretens dieses Leidens in Deutschland angeben Danach hat es nicht den Anschein als ob der D m der Entstehung der perniziosen Anaemie Vorschub leistet Wohl aber scheint das Umgekehrte der Fall zu sein So fanden MURPHY u HOWARD bei 440 Perniziosa Kranken in 2% einen D m gegenüber 0 2—0 4% in der Gesamtbevölkerung Damit steht etwas in Widerspruch die Tatsache daß nach ROOT die Blutkrankheit nur in 16% die 2 Krankheit ist

Für gewisse Zusammenhänge spricht auch das gehäufte Vorkommen beider Krankheiten in der gleichen Familie

Nach den bisherigen Beobachtungen — und das gilt auch für die unsrigen — hat man nicht den Eindruck daß die beiden Leiden sich gegenseitig nennenswert beeinflussen

Die Therapie ergibt sich von selbst Eine typische Diabetes Behandlung mit oder ohne Insulin mit den zu Kompensationen notwendigen Injektionen von Campolon oder B_{12} oder anderen Leberextraktpräparaten (Cytochrom usw)

Andere Blutkrankheiten wie Polycythaemia (UMBER u SECKEL) *Leukämie* (14 Fälle von LEVY u FRIEDMANN zusammengestellt) *Lymphogranulomatose Agranulocytose hämorrhagische Diathesen* usw sind größte Raritäten (Lit und eigene Fälle bei ROOT in der Monographie von JOSLIN u Mitarb — 1947) PENNOCK und LIEDER beschrieben eine Kombination von D m mit M BANTI der pathologisch anatomisch festgestellt wurde eine ungeheure Seltenheit

Von *Knochenerkrankungen* sei die Osteoporose bei sehr schweren Diabetikern erwähnt Sie kommt fast nur bei therapeutisch verwahrlosten Kranken und bei schwerer Acidose vor Durch Kompensation des Kh Stoffwechsels und hohe Zufuhr von Phosphor und Kalkpräparaten läßt sie sich fast immer leicht beseitigen (C A HERNBERG)

Während man bis vor kurzem annahm *daß der D m an den Gelenken* keine Erscheinungen macht ist diese Frage durch eigenartige Gelenkerkrankungen die BAILEY CABEL u ROOT bei 17 Zuckerkranken beschrieben und als Arthrosis diabetica bezeichneten wieder kontrovers geworden Die geschilderten Gelenkveränderungen erinnern an die neuropathischen Arthrosen bei Tabes und Syringomyelie Betroffen waren ausschließlich die Fußgelenke In 14 Fällen bestanden neurologische Störungen (Reflexverluste periphere Lähmungen Sensibilitäts und Liquorveränderungen meist auch erhöhter Blutdruck mit und ohne Albuminurie neunmal Augenveränderungen) W M SCHEPPE stellte 1953 30 Fälle der Weltliteratur zusammen und beschrieb einen eigenen näher

Im Falle von MURI bestand bei einer 43jährigen Frau mit 18jähr Diabetes eine *Charcot Gelenkerkrankung mit Destruktion des Talus chronischer* Nephritis und Retinitis prol anläßlich geringer Veränderungen am N tibial post mit retrograder Degeneration

Einen ähnlichen Fall teilte kürzlich HINDEMITH aus der PEINWEINschen Klinik mit Da stets neurologische Ausfallserscheinungen vorhanden waren

durften die beschriebenen Veränderungen wohl in erster Linie auf trophische Störungen zurückzuführen sein so daß nur ein indirekter Zusammenhang mit dem Grundleiden vorliegen würde zumal diese Komplikation mit 0 9‰ äußerst selten ist

Jedenfalls ist in Zukunft auf seine Veränderungen mehr zu achten wie es bisher der Fall war

Als weitere große Raritäten nenne ich noch das Zusammentreffen von D m mit Porphyrie (3 Fälle von STERLING SCHER RICKETTS) mit multiplen hämorrhagischen Sarkomen KAPOSI (6 Fälle von HURLBLUT u LINCOLN) und mit Myasthenie (1 Fall von PERRY)

Literatur

APPEL A Über Schädelhyperostosen bei Diabetikern Dtsch Arch klin Med 198 60 (19 1)

BAILEY C C C CABBEL and H F ROOT New England J Med 236 397 (1947)

HEILMEYER L u H BEGEMANN Blutkrankheiten In Handbuch der inneren Medizin 4 Aufl Bd 2 S 154 19 1 — HERNBERG C A Skeletveränderungen bei Diabetes mellitus der Erwachsenen Acta med scand (Stockh) 143 1 (195) — HINDEMITH H Gelenkerkrankung n b i Diabetes mellitus Dtsch Arch klin Med 196 65 (1949) — HURLBLUT W B and CH S LINCOLN jr Multiple hemorrhagic sarcom and diabetes mellitus Review of a series with report of two cases Arch Int Med 84 738 (1949)

LEVI P and FRIEDMAN New England J Med 5 975 (1941) MURI cit bei SHEPPE

MURPHY and HOWARD Rev Gastroenterol 3 105 (1936) — MURI zit bei SHEPPE

PENNOCK and L E LIEDER Diabetes mellitus fibrocongestive splenomegaly (Bantis syndrome) and infectious mononucleosis Amer J Digest Dis 14 13 (1947) — PERRY S M Diabetes mellitus in association with myasthenia gravis J Amer Med Assoc 143 1332 (1950)

ROOT H F J Amer Med Assoc 96 9 8 (1931) — New England J Med 08 819 (1933) — ROOT H F and R D STORY Blood complications in diabetes in Treatment of diabetes mellitus von E P JOSLIN u Mitarb (Z) 9 Aufl S 514 1952 — ROOT H F and E A WASCOW Blood complications in diabetes in treament of diabetes mellitus von E P JOSLIN u Mitarb (Z) 8 Aufl S 600 1946

SECKEL, H Z klin Med 10 195 (1926) — SHEPPE W M Amer Int Med 39 6 5 (1953) — STERLING K M SILVER and H F PICKETTS Development of porphyria in diabetes mellitus Report of three cases Arch Int Med 84 965 (1949)

UMBER F Z ärztl Fortbildg 9 681 (1930)

i) Die Therapie des Diabetes mellitus

Wenn man von der digitalisreaktiven Herzinsuffizienz und neuerdings von der Anaemia perniciosa absieht so gibt es kaum eine schwere Krankheit bei der die Behandlung heute dankbarer und erfolgreicher wäre als beim Diabetes Seit der Entdeckung des Insulins hat dies früher mit Recht als unheilbar und tödlich geltende Leiden weitgehend seine Schrecken verloren Es ist in der Regel theoretisch sogar in jedem Falle zu einer in gewissem Sinne heilbaren Krankheit geworden Das gilt allerdings nur selten in dem Sinne daß eine vollständige Restitutio ad integrum eintritt dagegen stets in der Art daß unter einer zweckmäßig und gewissenhaft durchgeführten Behandlung die subjektiven und objektiv faßbaren Krankheitserscheinungen ganz oder nahezu ganz verschwinden Wir verdanken das in allererster Linie dem Insulin Leider ist aber auf der anderen Seite durch die Einführung dieses wirksamen Mittels die vorher schon recht schwierige Behandlung in mancher Beziehung noch weiter kompliziert worden da die Diätbehandlung zwar etwas gelockert und liberaler geworden ist aber als Grundlage der Insulinerfolge auch heute nicht entbehrt werden kann und genau auf das Insulin eingestellt werden muß

Es ist tragisch daß durch diese Sachlage die Scheu mancher praktischen Ärzte die gegenüber dieser Krankheit früher sehr vielfach bestanden hat oft

nur noch größer geworden ist obwohl das Ressentiment sogar nicht mehr am Platze ist Gerade weil soviel erreicht werden kann ist die Verantwortung des praktischen Artzes erheblich gewachsen In manchen Fallen ist die Entscheidung uber Leben oder Tod seiner Kranken in seine Hand gelegt Das heute fast stets erreichbare Ziel der Therapie ist die Beseitigung der subjektiven und objektiven Krankheitserscheinungen und ihre dauernde Fernhaltung bei einer Ernahrung die ausreichend ist und eine moglichst weitgehende Leistungsfahigkeit Lebensfreude und Langlebigkeit garantiert

Gelingt das nicht auf diatetischem Wege so muß Insulin zur Unterstutzung herangezogen werden

α) Allgemeine Gesichtspunkte

Das geschilderte Ziel an das unter gunstigen Bedingungen fast 90% der Kranken gelangen konnen wird am besten durch eine Schonung des erkrankten Organs namlich des Inselapparates erreicht Diese liegt dann vor wenn die Grenzen seiner Leistungsfahigkeit ohne oder mit Unterstutzung durch von außen zugefuhrtes Insulin nicht uberschritten werden d h Hyperglykamie und Glykosurie die charakteristischen Zeichen des gestorten Kh Stoffwechsels mussen beseitigt werden

Dieser Ansicht sind fast alle Kenner der Zuckerkrankheit seit NAUNYN Ich nenne nur C VON NOORDEN UMBER JOSLIN LICHTWITZ FALTA THANNHAUSER STEPP GROTE ESCUDERO BURGER DUNCAN WILDER RABINOWITCH COLWELL RICKETTS u a

Gleichwohl ist diese eigentlich selbstverstandliche Auffassung nicht unbestritten vor allem nicht in Deutschland (vgl die große Kontroverse in der Dtsch med Wschr 1949 Separat Grundsatzliches zur Diabetestherapie Stuttgart Thieme 1950)

P SCHMIDT Prag war einer der ersten der fur gewisse Formen des D m namlich den sthenischen Überdruckdiabetes eine Glykosurie fur belanglos hielt und nicht zu bekampfen suchte LAURITZEN ging noch einen Schritt weiter indem er generell bei Zuckerkranken Zuckerausscheidungen von taglich 10—20 g als harmlos betrachtete sofern nicht Komplikationen vorliegen

In Deutschland sind Vertreter dieser Ansicht vor allem BERTRAM BRENTANO EPKELENTZ und bis zu einem gewissen Grade KATSCH Sie nehmen auch Blutzuckerwerte bis 180 mg % in Kauf Es wird vereinzelt sogar die Ansicht vertreten die Hyperglykamie sei ein gunstiger Selbststeuerungsvorgang des Organismus der es den kranken Korperzellen ermogliche vermehrt Zucker zu verbrennen [vgl neuerdings z Z G HETÉNYI (1954) u J KUHNAU (1956) der beim Alloxandiabetes eine Oxydationshemmung einen partiellen Enzymblock fand und annimmt daß durch Blutzuckersteigerung der oxydative Stoffwechsel des diabetischen Organismus erst ausreichend aufrechterhalten wird]

Die Tatsache daß die Zuckerverbrennung mit Zunahme des Blutzuckers steigt ist nach den wichtigen aber ganz unphysiologisch tierexperimentellen Untersuchungen von SOSKIN u LEVINE zweifellos richtig aber die theoretisch vielleicht nutzliche Folge bedingt eine weit großere Schadigung eine drohende Inselinsuffizienz die durch Unterdruckung der Hyperglykamie bekampft werden muß

Gesteigerter Blutzucker ist namlich ein ungeheures Stimulans fur das Inselsystem Das haben schon 1927 GRAFE u MEYTHALER nachgewiesen und das ist seitdem immer wieder bestatigt worden Schon normalerweise kommt es wie neuere histologische Arbeiten von PETERSEN BARRON u STATE u a (vgl Kap uber Pathologische Anatomie S 635) zeigen durch Injektion einer großeren Zuckermenge zu einem Granulaverlust der Inselzellen Der beste Beweis fur die Gefahrlichkeit einer Dauerhyperglykamie ist aber durch die Experimente von DOHAN u LUKENS

erbracht. Sie konnten durch intravenöse und intraperitoneale fortlaufende Glucoseinjektionen eine Dauerhyperglykämie und dadurch nach einigen Wochen einen echten irreparablen Pankreasdiabetes mit typischen Inselzellenveränderungen herbeiführen. Dabei waren die Blutzuckernüchternwerte gar nicht besonders hoch. Wenn solche verheerende Wirkungen schon bei gesunden Tieren mit intaktem, wenn auch in einem Teil der Fälle reduziertem Inselapparat eintreten, um wieviel mehr ist dann der erkrankte Inselapparat des zuckerkranken Menschen gefährdet.

Dazu kommen die zahlreichen in den früheren Kapiteln geschilderten klinischen Erfahrungen vor allem von Joslin u. Mitarb., daß Hyperglykämiker vermehrt zu Komplikationen, vor allem den gefürchteten Nachkrankheiten an Gefäßsystem, Nieren und Nervensystem neigen. In vielen Fällen verschlechtert sich im Laufe der Jahre die Kh-Toleranz immer mehr. Sehr empfindliche und fein organisierte Zuckerkranke fühlen es sofort, wenn der Blutzucker steigt und eine Glykosurie eintritt. Sie werden müde und leistungsunfähig, bekommen Pruritus oder andere Dermatitiden oder Obstipation, Beschwerden, die sofort oder in sehr kurzer Zeit mit der Regularisierung des Kh-Stoffwechsels mit normalem oder annähernd normalem Blutzucker wieder verschwinden.

So sprechen viele experimentelle und fast alle klinischen Beobachtungen für eine völlige Beseitigung von Hyperglykämie und Glykosurie. Leider gelingt sie nicht in jedem Falle, es sei denn um den Preis sehr großer Insulindosen, die unter Umständen Gefahren mit sich bringen und deshalb lieber vermieden werden. Derartige Fälle werden aber mit den modernen Kombinationspräparaten immer seltener. Es sind das traurige Mißerfolge unserer Therapie, die wir aber nicht leicht nehmen dürfen und hoffentlich in Zukunft immer mehr verhindern können.

Ob die sog. neue Lehre das gleiche oder sogar mehr leistet wie die alte klassische Behandlungsmethode, die durch ihre neueren glänzenden Resultate in vielen Tausenden von Fällen ihren hohen Wert bereits bewiesen hat, darüber kann erst die Zukunft und ein sehr großes Krankengut entscheiden.

Bis dahin ist sie m. E. vor allem für die allgemeine Praxis abzulehnen, um so mehr als sie für die Kranken und vielleicht auch manche Ärzte die große Gefahr mit sich bringt, die Behandlung des Leidens leichtsinnig zu betreiben und dadurch *schweren vermeidbaren Schaden anzurichten*.

Die beste Behandlungsmethode ist wie überall die vorbeugende. Gewisse Gruppen von Menschen sind, wie wir wissen, heute hinsichtlich des D. m. besonders gefährdet, es sind das die mit dieser oder anderen Stoffwechselkrankheiten Belasteten: Fettsüchtige, Gichtiker, Kranke mit anderen endocrinen Leiden und Arteriosklerotiker. Sie sind in gewissen Abständen immer wieder hinsichtlich ihres Kh-Haushalts zu überprüfen, am besten mit Belastungsproben.

So läßt sich frühzeitig oft schon ein latenter D. m. feststellen, dessen Vernachlässigung, an der meist die Kranken selber schuld sind, wie Beobachtungen von Joslin u. Mitarb., Steiner u. Lemser und auch von mir zeigen, sehr oft im Laufe der Zeit zu einer Manifestierung führt.

Solche gefährdeten Kranken müssen ihren Verbrauch an Kh (nicht über 300 g) und besonders an Süßigkeiten einschränken und stets unter ärztlicher Kontrolle bleiben.

Literatur

[Vgl. die einschlägigen Kapitel in den monographischen Darstellungen (Z) auf S. 601.]

Bertram, F.: Der moderne Stand der Therapie des Diabetes mellitus. Ther. Gegenw. 1931, 393; dort auch Literatur seiner Arbeiten der letzten Jahre. — Brentano, C.: Dtsch. med. Wschr. 1936, 404; 1936, 1409.

Deutsches Insulin-Komitee: Grundsätzliches zur Diabetestherapie unter Mitwirkung von Bürger, Grafe, Grote, Jores, Katsch, Lapp, Martini, Reinwein und Steigerwaldt

Stuttgart Georg Thieme 1950 — DOHAN F C and F D W LUKENS Endocrinology 30 175 (1942) — Experimental diabetes produced by the administration of glucose Endocrinology 42 244 (1948)

ERKELENTZ B Dtsch med Wschr 1935 1911

GRAFE E u F METTHALER Beitrag zur Kenntnis der Regulation der Insulinproduktion. Arch exper Path u Pharmakol 125 181 (192) 131 80 (1928) — GRAFE E Diskussionsvortr auf der 40 Tagg der Dtsch Ges für Inn Med Verh S 78 1937 — Bemerkungen zu dem Merkblatt über die Behandlung Zuckerkranker herausgeg vom Deutschen Insulinkomitee bearbeitet von Prof Dr F BERTRAM Hamburg Dtsch med Wschr 1949 137 — Probleme der heutigen Diabetestherapie (Referat) Münch med Wschr 1950 Nr 56

HETÉNYI G Act med Budapest Suppl 1 6 61 (1954)

KATSCH G Gegenwärtige Therapie der Zuckerkrankheit Med Klin 194 705 — KUHNAU J Klin Wschr 1956 19 0 555 (Referat)

LAURITZEN M Ther Gegenw 1930

MARK E Zur Diabetesbehandlung Dtsch med Wschr 1950 1435 — MARKS H P and F G YOUNG J of Endocrin 1 470 (1939)

PEINWEIN H Neuzeitliche Behandlung des Diabetes mellitus Vorträge aus der praktischen Medizin H 19 Stuttgart Ferdinand Enke 1946 — Lehrbuch der inneren Medizin, herausgeg von H DENNIG Bd I S 481 Stuttgart Georg Thieme 1950 3 Aufl ebenda S 440 (1954) — RICKETTS H Basic principles in the therapy of diabetes Ann Int. Med. 1 1181 (1952)

SCHMIDT P Klin Wschr 1930 1969 — SOSKIN and LEVINE Carbohydrat metabolism Chicago Univ Press 1946 — STEINER u LEMSER Münch med Wschr 1940 165

β) Die diätetische Therapie des Diabetes mellitus

Wie schon oben erwähnt ist auch heute in der Insulinära diese alte und früher einzige Behandlungsmethode nicht zu entbehren und bildet in z T etwas abgeänderter Art nach wie vor das Rückgrat jeder Diabetestherapie In den im oben definierten Sinne leichten Fällen führt sie allein schon zum Ziele

αα) Allgemeine Richtlinien

Die diätetische Behandlung hat nacheinander zwei verschiedene Aufgaben zu erfüllen eine initiale transitorische und eine dauernde Die erstere besteht in der Beseitigung der wichtigsten objektiven Krankheitszeichen insbesondere der Zucker und Acetonkörperausscheidung sowie erhöhten Blutzuckers und in der schrittweisen Feststellung der Zuckertoleranz bei einer minimal für die Lebenserfordernisse ausreichenden Ernährung Sie liegt ganz in den Händen des Arztes der oft täglich neue Anordnungen treffen muß Bei der Dauerbehandlung ist der Kranke im wesentlichen auf sich selbst gestellt und dem Arzte fällt im allgemeinen nur die Aufgabe der Kontrolle und Überwachung evtl der Neueinstellung zu Das Wesen dieses Teiles der Therapie ist die gewissenhafte Durchführung der am Ende des ersten Behandlungsabschnittes auf Grund der Einstellung als optimal erkannten Ernährungsvorschriften

Während die *initiale Behandlung* je nach der Lage des Einzelfalles sehr verschiedenartig ist und fast von Tag zu Tag wechselt und somit jedes starren Schematismus spottet muß die Dauerkost in einen bestimmten Rahmen eingespannt sein Dieser ist gegeben durch die minimalen wenn möglich optimalen Anforderungen der Ernährung hinsichtlich Menge und Art der darzureichenden Kost Der Bedarf des Organismus muß für die an ihn gestellten Ansprüche des Berufs usw quantitativ und qualitativ gedeckt werden In leichten Fällen genügt dazu die Diät in allen anderen muß das Insulin mitwirken Bezüglich der Anforderungen die an eine ausreichende Ernährung gestellt werden müssen sei auf die früheren Ausführungen verwiesen vor allem diejenigen über die Minimalmengen der einzelnen Nahrungsstoffe (S 142) Ausreichende Ernährung ist nicht gleichbedeutend mit normaler Nahrungszufuhr denn gerade die Nahrungsmittel die im Speisezettel des Gesunden die Hauptrolle spielen nämlich die Kohlenhydrate müssen beim Zuckerkranken naturgemäß mehr oder weniger stark

eingeschränkt werden Die rationelle Diabetikerkost ist eine calorisch normale Kost aber mit vermindertem Gehalt an Kohlenhydraten und z T auch an Eiweiß Die Menge dieser beiden Nahrstoffe darf aber eine gewisse untere Grenze nicht unterschreiten es sei denn daß es sich um fettsuchtige Zuckerkranke handelt

Da der *Calorienbedarf* des Zuckerkranken gegenuber der Norm im allgemeinen nicht verandert ist so gelten fur seine Bestimmung die gleichen Gesichtspunkte wie fur den Gesunden Aus den Tabellen von HARRIS u BENEDICT die sich im Anhang dieses Buches befinden laßt sich fur jeden Menschen je nach Geschlecht Alter Gewicht und Korperlange der Minimalbedarf genau angeben fur die Steigerung durch die Ernahrung kommt ein Zuschlag von ca 15—20% hinzu Der Hauptzuschlag betrifft die Erfordernisse fur die Muskeltatigkeit die je nach Alter Temperament Beruf Liebhaberei und Leben gewohnheiten wechseln zwischen 20—100% Der Praktiker wird im allgemeinen ohne Schaden fur den Kranken auf diese komplizierte und doch nie ganz exakte Berechnung des Caloriengehaltes der Dauerkost verzichten und lediglich nach dem Gewichte sich orientieren sofern es nicht zu sehr nach oben oder unten abweicht Dabei gelten als Richtzahlen 20—25 Cal pro kg fur einen bettlagerigen Kranken 25—30 fur einen im Zimmer sich aufhaltenden 30—35 fur einen Berufsarbeiter mit maßiger Motilitat und vorwiegend geistiger Arbeit 40—50 und mehr fur einen Schwerarbeiter Soll die Diat gleichzeitig Korrekturen fur abnorme Ernahrungszustande Magerkeit oder Fettsucht bringen so sind Modifikationen nach den fruher besprochenen Gesichtspunkten vorzunehmen Bei Kranken mit normalem Gewicht sollte Unterernahrung wie Überernahrung in gleicher Weise vermieden werden Glucklicherweise sind die Zeiten vorbei in denen Zuckerkranke um ihren Kohlenhydrathaushalt zu entlasten sich einer mehr oder weniger starken Unterernahrung unterwerfen mußten fur die ALLEN ein besonders rigoroses Regime aufstellte und durchfuhrte — und auch das galt nur fur die schweren Falle Noch ungunstiger ist aber sofern nicht ganz besondere Zwecke verfolgt werden eine chronische Überernahrung da sie wie fruher schon erwahnt eine vermehrte Belastung des Inselapparates bedeutet BOUCHARDATS Forderung mangez le moins possible u NAUNYNS oberstes Gebot bei der diatetischen Behandlung Maßigkeit im ganzen sind auch heute noch durchaus maßgebend In diesem Punkte besteht Einigkeit bei allen Diabetestherapeuten Selbst da wo eine Überernahrung wegen abnormer Magerkeit oder aus sonstigen Grunden sich als notwendig erweist sollte sie niemal rasch sondern nur allmahlich mit kleinen Nahrungsuberschussen einhergehen

Der *Kohlenhydratgehalt* der Dauerkost ist im einzelnen hinsichtlich Art und Menge von der Stoffwechsellage abhangig Die Toleranz darf aber einen bestimmten Maximalwert nicht unterschreiten sonst ist der Kranke nicht mehr als leicht zu betrachten sondern muß der Insulinbehandlung zugefuhrt werden Nach ZELLER mussen mindestens 10% der Gesamtcalorien durch Kohlenhydrate gedeckt sein anderenfalls kommt es zur Acidose Amerikanische Physiologen und Kliniker wie SHAFFER WILDER WINTER u a die sich eingehend mit dieser Frage beschaftigt haben und die auch beim Gesunden individuell sehr verschieden große Neigung zu Acidose mitberucksichtigen verlangen daß auf 2 g Acetonkorperbildner d h vor allem Fettsauren mindestens 1 g Kohlenhydrat in der Nahrung entfallt

SHAFFER hat zur Berechnung des Kohlenhydratbedarfs im Einzelfalle folgende empirische Formel angegeben welche auf der Calorienproduktion und dem Eiweißumsatz als bekannten Großen basiert ist Kh Bedarf $= \frac{\text{Gesamtcalorien (24 Std)}}{50} +$ 100 g N (Harn) Der Wert von N kann dabei auf 12—15 g N veranschlagt werden einfacher ist es den Eiweißgehalt der Nahrung durch 6 25 zu dividieren

In amerikanischen Kliniken sind diese und ähnliche Formeln zur Berechnung sehr beliebt. Da sie aber recht kompliziert sind und auch immer nur Durchschnittswerte angeben, die keineswegs für alle Fälle gelten, so werden sie in Deutschland selbst in Kliniken kaum benutzt. Es genügt für die erste Festsetzung der Diät völlig, daß die Kost mindestens doppelt so viel Kohlenhydrate wie Fette enthält, und im übrigen muß ausprobiert werden, ob diese Mengen genügen oder ob man sie weiter reduzieren kann und soll. Will man ganz unabhängig von Calorienzufuhr und Eiweißmenge eine Durchschnittszahl für den Kohlenhydratbedarf haben, so kann man sie für einen Erwachsenen von mittlerem Gewicht und mittlerer Länge auf etwa 150—200 g ansetzen. Dabei ist zu bedenken, daß die Kohlenhydrate der Nahrung für den Organismus des Diabetikers keineswegs alle gleichwertig sind.

Während die Frage des Minimalgehaltes der Dauerkost an Kohlenhydraten im großen und ganzen ziemlich einheitlich beantwortet wird (Schwankungen um 20—25 g in den verschiedenen Angaben spielen dabei natürlich keine Rolle), gehen die Meinungen darüber auseinander, wieweit die Zahl nach oben überschritten werden darf. Die oberste Grenze ist natürlich durch das Auftreten von Harnzucker bzw. in der Erhöhung des Blutzuckers gegeben, aber es bleibt für viele Fälle eine weite Spanne zwischen Minimalbedarf und maximal erlaubter Menge. Soll man bis hart an die Grenze der Toleranz gehen? Für die Dauerbehandlung möchte ich davor durchaus warnen, selbst bei ganz zuverlässigen Kranken. Werden die Kranken sich selbst überlassen, so sollte man mit den Anordnungen im Prinzip um 20% darunter bleiben. Über 250 g Kohlenhydrate sollte man als Regel auch dem leichtesten Diabetiker nicht gestatten, es sei denn, daß der Diabetes vollkommen zur Ausheilung gekommen und selbst mit den oben genannten empfindlichen Proben nicht mehr nachweisbar ist, was aber äußerst selten ist.

Hinsichtlich der dem Diabetiker zugestatteten Kh-Mengen ist vor einigen Jahren, wie schon erwähnt, eine erhebliche Diskussion entstanden (vgl. die Zusammenstellung „Grundsätzliches zur Diabetestherapie", herausgegeben vom Deutschen Insulin-Komitee). In einem Merkblatt über die Behandlung Zuckerkranker, das F. BERTRAM, der Hauptvertreter der sog. neuen Schule, im Auftrage des Deutschen Insulinkomitees herausgab, werden den Zuckerkranken täglich 250—300 g Kh erlaubt. Gegen so hohe Werte und ihre Gefahren habe ich mich als früherer Vorsitzender des Deutschen Insulin-Komitees wenden müssen (GRAFE), und es kam in den Spalten der Dtsch. med. Wschr. zu einer lebhaften Debatte über diese und andere Fragen, an der sich auch BÜRGER, GROTE, JORES, KATSCH, REINWEIN, STEIGERWALDT u. a. beteiligten. Von der ganz überwiegenden Mehrzahl wurden die hohen Zahlen von BERTRAM abgelehnt und eine Beschränkung auf 200—250 g gefordert (vgl. dazu auch F. MARK u. Mitarb., KAEDING u. MOELLER).

Sehr umstritten waren lange die Angaben über den erlaubten bzw. wünschenswerten *Eiweißgehalt* der Dauerkost. Auf die Zeiten, in denen Zuckerkranken Eiweiß, insbesondere Fleisch, in beliebiger, ja in erhöhter Menge als Ersatz für die Kohlenhydrate erlaubt war, war eine scharfe Reaktion erfolgt, indem das Eiweiß, auch hier vor allem das Fleisch, als besonders starker Zucker- und Acidosebildner geradezu perhorresziert und auf minimalste Mengen herabgesetzt wurde. FALTA und vor allem PETRÉN sind die extremsten Vertreter dieser Richtung gewesen. Zwei Tatsachen sind auch nicht zu bestreiten. Einmal gibt es Fälle, in denen Fleisch eine Acidose hervorruft bzw. eine vorhandene verstärkt, und andererseits konnte vor allem PETRÉN zeigen, daß der zuckerkranke Mensch im Gegensatz zum maximal diabetischen Hunde mit ganz geringen Eiweißzufuhren, die nur wenig über dem sogenannten Eiweißminimum, das ist 0,3 g Eiweiß pro Kilogramm, liegen, sich ins Gleichgewicht setzen kann. So wurde ultravegetarianischen Werten (vor allem

von PETRÉN) das Wort geredet Wenn die darauf aufgebaute PETRÉN-Kur (vgl S 751) auch in der initialen Behandlung manchmal Gutes leistet so kommt sie doch heute aus vielen Gründen für die Dauerkost nicht in Betracht und hat sich auch damals nicht durchsetzen können

Es ist etwas anderes ob man einige Wochen oder eventuell auch Monate den Eiweißumsatz auf ein Minimalmaß herabdrückt oder ob das für viele Monate und Jahre geschieht was sich in praxi auch nur selten durchführen läßt Es bleibt eine eindrucksvolle Tatsache daß nach RUBNERs vergleichend physiologischen Studien die tägliche durchschnittliche Eiweißzufuhr aller Völker bei 60 kg Gewicht etwa 86 g d h 12 2% des Caloriengehaltes der Nahrung beträgt Man sollte daher für die Dauerkost beim D m nicht wesentlich unter diese Menge herabgehen Auch hier muß zwischen der minimal möglichen und der optimalen d h für den Lebensprozeß günstigsten und daher wünschenswerten Menge unterschieden werden Bei den Kohlenhydraten mögen diese Zahlen manchmal nahe beieinander liegen für das Eiweiß gilt das aber nicht vor allem nicht wenn man unter Eiweiß nicht nur Fleisch versteht

Mit Recht empfehlen daher v NOORDEN u JOSLIN 1 0—1 5 g pro kg Sollgewicht und Tag für die Dauerkost Zahlen die heute allgemein akzeptiert sind MARCH NEWBURGH u Mitarb raten bis $^2/_3$ g herabzugehen In sehr leichten Fällen kann auch unbedenklich bis 2 0 g hinaufgegangen werden Stärkere Erhöhungen wie sie z B PORGES u ADLERSBERG empfehlen kommen wohl nur periodisch gleichzeitig mit erhöhten Insulingaben in Betracht

Ähnlich wie die Kohlenhydrate für den Diabetiker nicht einheitlich zu bewerten sind so gibt es auch für das Eiweiß Unterschiede Eiereiweiß und vor allem pflanzliches Eiweiß verhalten sich sowohl hinsichtlich der glykosurischen wie der ketogenen Wirkung wesentlich günstiger als Fleisch Das ist schon lange bekannt und vor allem von FALTA (dort auch Lit) stark betont und therapeutisch nutzbar gemacht worden Dabei wurde stillschweigend und als selbstverständlich angenommen daß tierisches Organeiweiß ganz generell wie Fleisch sich verhielte Wie Untersuchungen der Würzburger Klinik gezeigt haben ist dieser Schluß aber nicht berechtigt Schon die Leber wirkt beim Diabetiker ganz anders und erst recht gilt das für die Milz Letztere wirkt oft antiketogen und sogar manchmal ausgesprochen blutzuckerherabsetzend (E MARK) In welcher Form der Diabetiker das Eiweiß zu sich nimmt kann man heute in der Insulinära ihm ruhig selbst überlassen In schweren Fällen erfolgt ja sowieso Insulinschutz Im allgemeinen werden wohl 70—80 des Eiweißbedarfs heute wieder durch animalisches Eiweiß gedeckt

Sind Calorienbedarf Eiweiß und Kohlenhydratgehalt festgelegt so ist damit die *Fettmenge* der Nahrung zugleich gegeben Gesamtcalorien — (Eiweiß + Kh Calorien) Die früher sehr lebhaften Diskussionen über die Bedeutung des Fettes in der Diabetesbehandlung haben heute was die Dauerkost angeht fast nur noch historische Bedeutung (vgl E GRAFE) NAUNYN v NOORDEN JOSLIN und viele andere haben immer den Standpunkt vertreten daß das Fett calorisch das Hauptnahrungsmittel für den Diabetiker ist und daran ändert auch die Tatsache nichts daß Fett der Hauptacetonkörperbildner ist ebensowenig die Möglichkeit daß in ganz seltenen Fällen unter ganz besonderen Bedingungen vielleicht auch einmal Fett als Zuckerbildner nachgewiesen werden kann Der ersteren Eigenschaft ist bei der Zumessung der Kohlenhydratmenge bereits Rechnung getragen evtl kann auch bei dem Eiweißgehalt darauf Rücksicht genommen werden da FALTA u PETRÉN klar nachwiesen daß weniger Fett das als seine Kombination mit Eiweiß bei empfindlichen Kranken zur Acetonkörperbildung führt Natürlich muß bei präkomatösen Patienten die Fettzufuhr eingeschränkt werden das sind aber Fälle die an dieser Stelle außer Betracht bleiben da hier stets die Insulintherapie

angezeigt ist Auch die Falle in welchen die Deckung des Caloriendefizits mit Fett zur Acidose fuhrt und eine Steigerung der Kohlenhydratzufuhr Glykosurie macht sind nicht mehr als leichte zu betrachten sondern mussen Insulin bekommen Da immer noch einzelne Autoren vor allem KATSCH u BERTRAM und ihre Schuler im Fett den Schadling fur den Zuckerkranken sehen muß auf diese Frage noch einmal naher eingegangen werden

C v NOORDEN u ISAAC DEPISCH u HASENOHRL (zit bei DEPISCH) haben vereinzelte Beobachtungen beschrieben in denen große Fettmengen auf den Kh Haushalt ungunstig wirkten indem Blutzucker und Insulinbedarf stiegen Andererseits sah aber DEPISCH als er dieser Frage naher nachging daß bei seinen weiteren Untersuchungen selbst Variationen der Fettmenge zwischen 30 und 230g Glykosurie und Insulinbedarf nicht anderten Die genannten Falle sind also große Ausnahmen die nicht verallgemeinert werden durfen und auch weder C v NOORDEN noch DEPISCH veranlaßten vor dem Fett zu warnen Nur bei gleichzeitig bestehender Fettsucht wo es selbstverstandlich ist und bei Gegenregulationsstorungen rat DEPISCH (Z) zu einer Fettherabsetzung auf etwa 50 g

Ich habe mich niemals von einem schadigenden Einfluß von Fett in Mengen von 100—150 g bei Schwerarbeitern sogar 200 g uberzeugen konnen Auch neuere tierexperimentelle Untersuchungen sprechen ubereinstimmend fur die Unschadlichkeit ja sogar den Vorteil einer fettreichen Ernahrung MAIGON hat wohl als erster schon 1902 beschrieben daß bei pankreasdiabetischen Hunden große Mengen von emulgiertem Öl (200 g) die Zuckerausscheidung von 50—125 g auf 4 g herabdrucken und Gewichtsabnahme Polyphagie und Polyurie weitgehend beseitigen konnen ohne daß es zu vermehrter Ketonurie kommt HAIST CAMPBELL u BEST (1940) fanden den Insulingehalt des Pankreas bei fettreicher Ernahrung ebenso wie im Hunger außerordentlich niedrig wahrend er bei Kh reicher Kost mehrfach hoher lag MARKS u YOUNG konnten bei hypophysardiabetischen Tieren den Blutzucker zum Teil von 258 mg % auf 134 mg % herabsetzen und LUKENS u DOHAN durch starke Fettfutterung sogar den Blutzucker normalisieren und den D m zur Ausheilung bringen KATSCH beruft sich zur Stutze seiner Auffassung von der Schadlichkeit des Fettes auf Versuche seiner Mitarbeiter KRAINICK u MÜLLER (Lit bei KATSCH) die durch Injektion von verschiedenen Fettsauren Ketonurie und diabetische Symptome bei nicht diabetischen Menschen hervorrufen konnten und ferner auf Beobachtungen von 2 indischen Autoren (NATH u BRAHMACHARI) (Lit bei KATSCH) die in langfristigen Versuchen mit taglicher Injektion von acetessigsaurem und β oxybuttersaurem Natrium eingeschrankte Zuckertoleranz Glykosurie und Acetonurie erzeugen konnten Ich glaube nicht daß man aus so unphysiologischen Experimenten mit toxischer Wirkung irgendwelche Schlusse hinsichtlich der Verhaltnisse beim diabetischen Organismus ziehen darf

Die Diabetikerkost muß auch genugende Mengen von *Vitaminen* enthalten Vor allem die Vertreter der Naturheilkunde haben immer schon auf die große Bedeutung von Obst und Gemusen hingewiesen und SCHITTENHELM u GROTE haben der Rohkost das Wort geredet Die manchmal recht gunstige Wirkung besonders von Obst ist wahrscheinlich nicht so sehr auf den Vitamingehalt als auf die in ihnen enthaltenen fur den Zuckerkranken gunstigen Kh s die Eiweißarmut und vielleicht die alkalisierende Wirkung (SANDER u DIENST) zuruckzufuhren Auch der Gehalt an Glucokininen (COLLIP) durfte eine gewisse Rolle spielen

Von den Vitaminen sind es vor allem B_1 und C die im intermediaren Kh Stoffwechsel eine Rolle spielen (Naheres bei STEPP KÜHNAU SCHRODER und im theoretischen Teil dieser Darstellung — S 632) Beim Vitamin C sind die Beziehungen nicht ganz geklart Beim Vitamin B_1 besteht aber sicher ein gewisser Parallelismus

zwischen Kh Umsatz und Vitaminbedarf Von einigen Autoren (KOLLER PFLEGER u SCHOLL OSHIMA u Mitarb BARTELHEIMER DIENST u WILSON u a) sind günstige Wirkungen von intravenösen C Injektionen besonders auf den Insulinbedarf beschrieben STEPP u Mitarb sowie andere stehen dem allerdings skeptisch gegenüber und als Behandlungsmethode kommt dieses Verfahren natürlich niemals in Betracht Hinsichtlich der günstigen tierexperimentellen Untersuchungen von MARTIN (unter THOMAS) und GOTTLEBE sei auf S 633 hingewiesen

Vitamin B soll bei intravenöser Injektion die Blutzuckerkurve von Zuckerkranken bei Belastungsuntersuchungen abflachen (STEPP u SCHRÖDER MARTIN) Ob noch andere Vitamine eine Rolle spielen wissen wir noch nicht Jedenfalls kommen sie therapeutisch vorläufig über den Rahmen der gewöhnlichen Zufuhr bei Normalen nicht in Betracht denn nichts spricht dafür daß der Bedarf an ihnen bei Zuckerkranken ohne Komplikationen höher ist als in der Norm

Der Bedarf an den wichtigsten Vitaminen ist nach den Empfehlungen des amerikanischen National Research Council nach der Revision von 1948 folgender

Vitamin	Minimalbedarf
A	5000 USP Einh
D	0—400
B_1	1,2—1,8 mg
B_2	1,5—2
C	75

Der Optimalbedarf dürfte wohl vielfach höher liegen wobei Unterschiede zwischen Männern Frauen und Kindern bestehen

Zu den Vitaminen gehört auch im gewissen Sinne das *Cholin* (Zusammenfassendes bei STEPP u Mitarb) dem basischen Bestandteil des Lecithins Es hat dadurch für den diabetischen Organismus eine erhöhte Bedeutung gewonnen als BEST u Mitarb SOSKIN CHAIKOFF u a (Lit bei STEPP u Mitarb) fanden daß es bei pankreasdiabetischen Tieren die schließlich trotz Insulin tötliche Leberverfettung zu verhindern vermag McHENRY u PATTERSON führen diesen günstigen Effekt auf die lipotrophische Fähigkeit d h die Bildung der für den Fettransport notwendigen Phosphatide zurück Außerdem ist Cholin ein Hauptspender von Methylgruppen In dieser Eigenschaft kann es durch Methionin Lipocaic und Inosit ersetzt werden

Die therapeutische Bedeutung des Cholins für den Zuckerkranken auf die neuerdings JOSLIN aufmerksam machte ist bisher noch nicht genügend klargestellt Ich glaube nicht daß sie sehr erheblich ist

Die *Wasserzufuhr* braucht beim Diabetiker im allgemeinen nicht besonders geregelt zu werden es sei denn daß Begleitkrankheiten wie Kreislauf oder Nierenleiden oder Komplikationen der Insulinbehandlung (Ödeme) besondere Vorschriften verlangen Das große Flüssigkeitsbedürfnis der nicht oder schlecht behandelten Diabetiker pflegt fast stets mit dem Verschwinden des Zuckers aus dem Harn nachzulassen und besteht nur selten als eine schlechte Angewohnheit weiter Die *Salzfrage* ist bei unkomplizierten Zuckerkranken kein Problem da hier der Bedarf durch die gewöhnliche diätetische Kost genügend gedeckt ist Bei Kreislauf und Nierenkrankheiten sind natürlich Sonderregelungen notwendig

Von den Getränken bedarf der *Alkohol* einer Sonderbesprechung Er besitzt abgesehen von dem Werte eines begehrten anregenden Genußmittels für den Zuckerkranken drei große Vorteile er wird restlos verbrannt besitzt einen hohen Brennwert (pro 1 g 7 Calorien) und wirkt häufig antiketogen Diese besonders günstigen Eigenschaften machten ihn früher in der Behandlung der schwersten

angezeigt ist. Auch die Fälle, in welchen die Deckung des Caloriendefizits mit Fett zur Acidose führt und eine Steigerung der Kohlenhydratzufuhr Glykosurie macht, sind nicht mehr als leichte zu betrachten, sondern müssen Insulin bekommen. Da immer noch einzelne Autoren, vor allem Katsch u. Bertram und ihre Schüler im Fett den Schädling für den Zuckerkranken sehen, muß auf diese Frage noch einmal näher eingegangen werden.

C. v. Noorden u. Isaac, Depisch u. Hasenöhrl (zit. bei Depisch) haben vereinzelte Beobachtungen beschrieben, in denen große Fettmengen auf den Kh-Haushalt ungünstig wirkten, indem Blutzucker und Insulinbedarf stiegen. Andererseits sah aber Depisch, als er dieser Frage näher nachging, daß bei seinen weiteren Untersuchungen selbst Variationen der Fettmenge zwischen 30 und 250 g Glykosurie und Insulinbedarf nicht änderten. Die genannten Fälle sind also große Ausnahmen, die nicht verallgemeinert werden dürfen und auch weder C. v. Noorden noch Depisch veranlaßten, vor dem Fett zu warnen. Nur bei gleichzeitig bestehender Fettsucht, wo es selbstverständlich ist, und bei Gegenregulationsstörungen rät Depisch (Z) zu einer Fettherabsetzung auf etwa 50 g.

Ich habe mich niemals von einem schädigenden Einfluß von Fett in Mengen von 100—150 g, bei Schwerarbeitern sogar 200 g überzeugen können. Auch neuere tierexperimentelle Untersuchungen sprechen übereinstimmend für die Unschädlichkeit, ja sogar den Vorteil einer fettreichen Ernährung. Maignon hat wohl als erster schon 1902 beschrieben, daß bei pankreasdiabetischen Hunden große Mengen von emulgiertem Öl (200 g) die Zuckerausscheidung von 50—125 g auf 4 g herabdrücken und Gewichtsabnahme, Polyphagie und Polyurie weitgehend beseitigen können, ohne daß es zu vermehrter Ketonurie kommt. Haist, Campbell u. Best (1940) fanden den Insulingehalt des Pankreas bei fettreicher Ernährung ebenso wie im Hunger außerordentlich niedrig, während er bei Kh-reicher Kost mehrfach höher lag. Marks u. Young konnten bei hypophysärdiabetischen Tieren den Blutzucker zum Teil von 258 mg % auf 134 mg % herabsetzen und Lukens u. Dohan durch starke Fettfütterung sogar den Blutzucker normalisieren und den D. m. zur Ausheilung bringen. Katsch beruft sich zur Stütze seiner Auffassung von der Schädlichkeit des Fettes auf Versuche seiner Mitarbeiter Kraunick u. Müller (Lit. bei Katsch), die durch Injektion von verschiedenen Fettsäuren Ketonurie und diabetische Symptome bei nicht diabetischen Menschen hervorrufen konnten, und ferner auf Beobachtungen von 2 indischen Autoren (Nath u. Brahmachari) (Lit. bei Katsch), die in langfristigen Versuchen mit täglicher Injektion von acetessigsaurem und β-oxybuttersaurem Natrium eingeschränkte Zuckertoleranz, Glykosurie und Acetonurie erzeugen konnten. Ich glaube nicht, daß man aus so unphysiologischen Experimenten mit toxischer Wirkung irgendwelche Schlüsse hinsichtlich der Verhältnisse beim diabetischen Organismus ziehen darf.

Die Diabetikerkost muß auch genügende Mengen von *Vitaminen* enthalten. Vor allem die Vertreter der Naturheilkunde haben immer schon auf die große Bedeutung von Obst und Gemüsen hingewiesen, und Schittenhelm u. Grote haben besonders der Rohkost das Wort geredet. Die manchmal recht günstige Wirkung von Obst ist wahrscheinlich nicht so sehr auf den Vitamingehalt als auf die in ihnen enthaltenen, für den Zuckerkranken günstigen Kh.s, die Eiweißarmut und vielleicht die alkalisierende Wirkung (Sander u. Dienst) zurückzuführen. Auch der Gehalt an Glucokininen (Collip) dürfte eine gewisse Rolle spielen.

Von den Vitaminen sind es vor allem B_1 und C, die im intermediären Kh-Stoffwechsel eine Rolle spielen (Näheres bei Stepp, Kühnau, Schröder und im theoretischen Teil dieser Darstellung — S. 632). Beim Vitamin C sind die Beziehungen nicht ganz geklärt. Beim Vitamin B_1 besteht aber sicher ein gewisser Parallelismus

zwischen Kh-Umsatz und Vitaminbedarf. Von einigen Autoren (KOLLER, PFLEGER u. SCHOLL, OSHIMA u. Mitarb., BARTELHEIMER, DIENST u. WILSON u. a.) sind günstige Wirkungen von intravenösen C-Injektionen besonders auf den Insulinbedarf beschrieben. STEPP u. Mitarb. sowie andere stehen dem allerdings skeptisch gegenüber und als Behandlungsmethode kommt dieses Verfahren natürlich nie mals in Betracht. Hinsichtlich der günstigen tierexperimentellen Untersuchungen von MARTIN (unter THOMAS) und GOTTLEBE sei auf S. 633 hingewiesen.

Vitamin B₁ soll bei intravenöser Injektion die Blutzuckerkurve von Zuckerkranken bei Belastungsuntersuchungen abflachen (STEPP u. SCHRÖDER, MARTIN). Ob noch andere Vitamine eine Rolle spielen, wissen wir noch nicht. Jedenfalls kommen sie therapeutisch vorläufig über den Rahmen der gewöhnlichen Zufuhr bei Normalen nicht in Betracht, denn nichts spricht dafür, daß der Bedarf an ihnen bei Zuckerkranken ohne Komplikationen höher ist als in der Norm.

Der Bedarf an den wichtigsten Vitaminen ist nach den Empfehlungen des amerikanischen National Research Council nach der Revision von 1948 folgender:

Vitamin	Minimalbedarf
A	5000 USP Einh.
D	0—400
B_1	1,2—1,8 mg
B_2	1,5—2
C	[illegible]

Der Optimalbedarf dürfte wohl vielfach höher liegen, wobei Unterschiede zwischen Männern, Frauen und Kindern bestehen.

Zu den Vitaminen gehört auch im gewissen Sinne das *Cholin* (Zusammenfassendes bei STEPP u. Mitarb.), dem basischen Bestandteil des Lecithins. Es hat dadurch für den diabetischen Organismus eine erhöhte Bedeutung gewonnen, als BEST u. Mitarb., SOSKIN, CHAIKOFF u. a. (Lit. bei STEPP u. Mitarb.) fanden, daß es bei pankreasdiabetischen Tieren die schließlich trotz Insulin tötliche Leberverfettung zu verhindern vermag. MCHENRY u. PATTERSON führen diesen günstigen Effekt auf die lipotrophische Fähigkeit, d. h. die Bildung der für den Fettransport notwendigen Phosphatide zurück. Außerdem ist Cholin ein Hauptspender von Methylgruppen. In dieser Eigenschaft kann es durch Methionin, Lipocaic und Inosit ersetzt werden.

Die therapeutische Bedeutung des Cholins für den Zuckerkranken, auf die neuerdings JOSLIN aufmerksam machte, ist bisher noch nicht genügend klargestellt. Ich glaube nicht, daß sie sehr erheblich ist.

Die *Wasserzufuhr* braucht beim Diabetiker im allgemeinen nicht besonders geregelt zu werden, es sei denn, daß Begleitkrankheiten wie Kreislauf- oder Nierenleiden oder Komplikationen der Insulinbehandlung (Ödeme) besondere Vorschriften verlangen. Das große Flüssigkeitsbedürfnis der nicht oder schlecht behandelten Diabetiker pflegt fast stets mit dem Verschwinden des Zuckers aus dem Harn nachzulassen und besteht nur selten als eine schlechte Angewohnheit weiter. Die *Salzfrage* ist bei unkomplizierten Zuckerkranken kein Problem, da hier der Bedarf durch die gewöhnliche diabetische Kost genügend gedeckt ist. Bei Kreislauf- und Nierenkrankheiten sind natürlich Sonderregelungen notwendig.

Von den Getränken bedarf der *Alkohol* einer Sonderbesprechung. Er besitzt abgesehen von dem Werte eines begehrten, anregenden Genußmittels für den Zuckerkranken drei große Vorteile: er wird restlos verbrannt, besitzt einen hohen Brennwert (pro 1 g 7 Calorien) und wirkt häufig antiketogen. Diese besonders günstigen Eigenschaften machten ihn früher in der Behandlung der schwersten

angezeigt ist Auch die Falle in welchen die Deckung des Caloriendefizits mit Fett zur Acidose fuhrt und eine Steigerung der Kohlenhydratzufuhr Glykosurie macht sind nicht mehr als leichte zu betrachten sondern mussen Insulin bekommen Da immer noch einzelne Autoren vor allem Katsch u Bertram und ihre Schuler im Fett den Schadling fur den Zuckerkranken sehen muß auf diese Frage noch einmal naher eingegangen werden

C v Noorden u Isaac Depisch u Hasenohrl (zit bei Depisch) haben vereinzelte Beobachtungen beschrieben in denen große Fettmengen auf den Kh-Haushalt ungunstig wirkten indem Blutzucker und Insulinbedarf stiegen Andererseits sah aber Depisch als er dieser Frage naher nachging daß bei seinen ren Untersuchungen selbst Variationen der Fettmenge zwischen 30 und 230g Glykosurie und Insulinbedarf nicht anderten Die genannten Falle sind also große Ausnahmen die nicht verallgemeinert werden durfen und auch weder C v Noorden noch Depisch veranlaßten vor dem Fett zu warnen Nur bei gleichzeitig bestehender Fettsucht wo es selbstverstandlich ist und bei Gegenregulationsstorungen rat Depisch (Z) zu einer Fettherabsetzung auf etwa 50 g

Ich habe mich niemals von einem schadigenden Einfluß von Fett in Mengen von 100—150 g bei Schwerarbeitern sogar 200 g uberzeugen konnen Auch neuere tierexperimentelle Untersuchungen sprechen ubereinstimmend fur die Unschadlichkeit ja sogar den Vorteil einer fettreichen Ernahrung Maigon hat wohl als erster schon 1902 beschrieben daß bei pankreasdiabetischen Hunden große Mengen von emulgiertem Öl (200 g) die Zuckerausscheidung von 50—125 g auf 4 g herabdrucken und Gewichtsabnahme Polyphagie und Polyurie weitgehend beseitigen konnen ohne daß es zu vermehrter Ketonurie kommt Haist Campbell u Best (1940) fanden den Insulingehalt des Pankreas bei fettreicher Ernahrung ebenso wie im Hunger außerordentlich niedrig wahrend er bei Kh reicher Kost mehrfach hoher lag Marks u Young konnten bei hypophysardiabetischen Tieren den Blutzucker zum Teil von 258 mg % auf 134 mg % herabsetzen und Lukens u Dohan durch starke Fettfutterung sogar den Blutzucker normalisieren und den D m zur Ausheilung bringen Katsch beruft sich zur Stutze seiner Auffassung von der Schadlichkeit des Fettes auf Versuche seiner Mitarbeiter Krainick u Muller (Lit bei Katsch) die durch Injektion von verschiedenen Fettsauren Ketonurie und diabetische Symptome bei nicht diabetischen Menschen hervorrufen konnten und ferner auf Beobachtungen von 2 indischen Autoren (Nath u Brahmachari) (Lit bei Katsch) die in langfristigen Versuchen mit taglicher Injektion von acetessigsaurem und β oxybuttersaurem Natrium eingeschrankte Zuckertoleranz Glykosurie und Acetonurie erzeugen konnten Ich glaube nicht daß man aus so unphysiologischen Experimenten mit toxischer Wirkung irgendwelche Schlusse hinsichtlich der Verhaltnisse beim diabetischen Organismus ziehen darf

Die Diabetikerkost muß auch genugende Mengen von *Vitaminen* enthalten Vor allem die Vertreter der Naturheilkunde haben immer schon auf die große Bedeutung von Obst und Gemusen hingewiesen und Schittenhelm u Grote haben der Rohkost das Wort geredet Die manchmal recht gunstige Wirkung besonders von Obst ist wahrscheinlich nicht so sehr auf den Vitamingehalt als auf die in ihnen enthaltenen fur den Zuckerkranken gunstigen Kh s die Eiweißarmut und vielleicht die alkalisierende Wirkung (Sander u Dienst) zuruckzufuhren Auch der Gehalt an Glucokininen (Collip) durfte eine gewisse Rolle spielen

Von den Vitaminen sind es vor allem B_1 und C die im intermediaren Kh Stoffwechsel eine Rolle spielen (Naheres bei Stepp Kuhnau Schroder und im theoretischen Teil dieser Darstellung — S 632) Beim Vitamin C sind die Beziehungen nicht ganz geklart Beim Vitamin B_1 besteht aber sicher ein gewisser Parallelismus

Tabelle 90. *Kohlenhydratgehalt der wichtigsten kohlenhydrathaltigen Nahrungsmittel bezogen auf [illegible]0 g Weißbrot = etwa 10 g Kh*

Äquivalenztabelle

1. Stoffe mit geringem Kohlenhydratgehalt

[illegible]0 g Weißbrot (= etwa 10 g Kohlenhydrat) entsprechen

Weiße Bohnen, Erbsen, Linsen getrocknet (45—50)	[illegible] g	Apfelsine (10—12)	100—1 0 g
Erbsen frisch grün (10—1[illegible])	100—1 0 g	Ananas (8—10)	1 0—1[illegible]0 g
Schnittbohnen (5—6)	00— 40 g	Melone (8)	1[illegible]0 g
Salatbohnen, Puffbohnen jung grün (16)	[illegible] g	Walderdbeeren, Wilde Himbeeren, Brombeeren, Heidelbeeren (4—6)	200—300 g
Karotten (8)	150 g	Preiselbeeren ([illegible]—4)	300—600 g
Weiße Kohlrübe (7)	170 g	Johannisbeeren (7—9)	133—1[illegible]0 g
Große gelbe Rübe, Teltower Rübe (10)	1[illegible]0 g	Stachelbeeren reif (6—8)	150—200 g
Schwarzwurzel (12—15)	80—1 0 g	Stachelbeeren unreif ([illegible])	600 g
Kohlrabi jung (4)	300 g	Gartenhimbeeren (6)	200 g
Topinambur (15 Inulin)	80 g	Vollmilch (4 5)	[illegible] 6 g
Sellerieknollen (10— 1)	100—1 0 g	Süßer Rahm (5 3)	400—600 g
Äpfel, Birnen (8—12)	100—150 g	Saure Milch (4)	300 g
Pflaumen (10)	120 g	Bayrische Biere (4 5—5)	1 [illegible]—300 g
Kirschen süß (1[illegible]—14)	85—100 g	Naturreine Weine (0 1—0 [illegible])	
Kirschen sauer (10—1[illegible])	100—1 0 g	Deutscher und französischer Sekt trocken (0)	
Bananen (16—[illegible]4)	50— [illegible]5 g	Branntweine (0 0)	

2. Kohlenhydratreiche Stoffe

Sojabohne ([illegible])	35 0 g	Pumpernickel (48)	5 0 g
Kakao (30)	40 0 g	Kommisbrot (5)	3 0 g
Mehl von Weizen, Roggen, Gerste, Buchweizen, Mais, Grünkorn (70)	17 0 g	Roggenbrot, Grahambrot, Simonsbrot (50)	6 0 g
Mehl von Hafer	18 0 g	Erdnüsse (90), andere Nüsse und Mandeln bis (100)° Kh	
Mehl von Erbsen, Linsen, Bohnen (55)	[illegible] 0 g	Friedrichsdorfer Zwieback (0)	17 0 g
Stärkemehle (etwa 8[illegible])	14 5 g	Luftbrötchen (Dr. Theinhardt) (25)	4[illegible] 0 g
Reis (80)	15 0 g	Kartoffeln, Sommer (16—18)	66 0—75 0 g
Gerste (70)	1[illegible] 0 g	Kartoffeln, Winter (0)	60 0 g
Hafer (65)	18 0 g		
Kastanienmehl ([illegible])	16 0 g		
Bananenmehl (6)	16 0 g		

* Eingeklammerte Zahlen geben den Prozentgehalt an Kohlenhydraten wieder

Tabelle 91. *Kohlenhydratgehalt von Gemüsen*

Gruppe I (a) 1—3 [illegible]	Gruppe I (b) 3—5 [illegible]	Gruppe II 10 [illegible]	Gruppe III 15 [illegible]	Gruppe IV [illegible]0 [illegible]
Kopfsalat	Tomaten	Stangenbohnen	Grüne Erbsen	Kartoffeln
Gurken	Rosenkohl	Rüben	Artischocken	Grünkern
Spinat	Kresse	Kohlrabi		Gekochter Reis
Spargel	*Blumenkohl*	*Schoten*		*Gekochte* Makkaroni
Rhabarber	Eierpflanze	Karotten		
Endivien	Grünkohl	Zwiebel		
Sauerampfer	Radieschen	Grüne Erbsen (sehr junge)		
Sauerkraut	Lauch			
Mangold	Stangenbohnen			
Löwenzahn	Spargelkohl			
Sellerie	Frz. Artischocken			
Schwämme	Wirsing			
Feldsalat	Rotkohl			
	Frische Pilze			

Diabetesfalle nahezu unentbehrlich selbst in hochprozentiger Form Seit der Verwendung des Insulins hat der Alkohol diese Sonderstellung verloren und die Alkoholfrage ist beim Diabetiker heute die gleiche wie beim Gesunden und Kranken anderer Art geworden Die individuelle Stellungnahme des Arztes Liebhabereien und Lebensgewohnheiten des Kranken werden den Ausschlag geben Ich personlich habe keine Bedenken Kranken die danach verlangen und sonst keine Kontraindikationen bieten taglich eine halbe Flasche eines leichten naturreinen nicht gezuckerten Weines zu gestatten Da mehr oder weniger große Diatbeschrankungen auf anderen Gebieten sich oft nicht umgehen lassen sollte man dem Kranken in dieser Frage entgegenkommen sehr oft auch aus psychischen Grunden Hinsichtlich des Bieres liegt die Frage anders da die meisten Biere 4—9% Kohlenhydrate vor allem in Form von Malz enthalten Exportbiere und besonders zubereitete Arten sogar erheblich mehr Der Diabetiker darf naturlich auch Bier trinken aber sein Gehalt muß bei der Zumessung der Gesamtkohlenhydrate mit berucksichtigt werden

Die Bestrebungen verschiedener Brauereien ein malzfreies Bier zu liefern haben nach unseren bisherigen Erfahrungen noch nicht zu einem ganz einwandfreien wohlschmeckenden Getrank gefuhrt In den Kriegs und Nachkriegsjahren sind die diesbezuglichen Beimischungen verstandlicherweise eingestellt

Ich verzichte ausdrucklich auf die Wiedergabe von sehr detaillierten Nahrungsmitteltabellen aus denen Caloriengehalt Kohlenhydrat und Eiweißgehalt der einzelnen Nahrungsbestandteile ersichtlich ist da jeder Arzt der Zuckerkranke behandelt eine solche besitzen muß mindestens diejenige von SCHWENKENBECHER noch besser die weit ausfuhrlichere und inhaltsreichere von SCHALL Im ubrigen sei auf die Nahrungsmittel Durchschnittstabelle auf Grund der Angaben des Statistischen Reichsamtes und Reichsgesundheitsamtes (1943) auf S 145 und die großen Tabellen von H GLATZEL S 147 verwiesen

Ich begnuge mich damit lediglich drei Tabellen zum Abdruck zu bringen Tab 90 aus der der Aquivalenzwert an Kohlenhydraten der wichtigsten Nahrungsmittel im Vergleich zum Brot verzeichnet ist ferner Tab 91 in der die wichtigsten Gemusesorten geordnet nach ihrem Prozentgehalt an Kohlenhydraten zusammengestellt sind ferner Tab 92 mit den entsprechenden Angaben fur die wichtigsten Obstarten Alle aufgefuhrten Zahlen schwanken je nach Analysen außerordentlich stark und geben nur ungefahre Anhaltspunkte Ob sie zutreffend sind muß in jedem Einzelfall besonders gepruft werden

Solche oder ahnliche Tabellen die auch in die Hand des Kranken gehoren ermoglichen es dem Arzt und Patienten sich rasch uber den Kohlenhydratgehalt der von ihm begehrten Speisen im Verhaltnis zum Brot zu orientieren Das Brot wird nach dem Vorgang von C v NOORDEN in Deutschland und Österreich meist als das wichtigste und beliebteste Kohlenhydrat der Nahrung zur Bezugseinheit gewahlt Es enthalt (vgl die Durchschnittstabelle auf S 145) im Durchschnitt 10g Kh was die Berechnung vereinfacht Eine solche Gleichwertigkeitstabelle darf aber nicht dem Irrtum Vorschub leisten als ob qualitativ zwischen Kohlenhydrat und Kohlenhydrat kein Unterschied besteht Wie die in den einzelnen Nahrungsmitteln enthaltenen Kohlenhydrate chemisch sehr verschiedenartig sind so wechselt erst recht ihre biologische Wertigkeit Die Tabelle gibt aus Grunden der Einfachheit nur den Gesamtkohlenhydratgehalt an und sagt nichts uber Art und Menge der Einzelformen Am richtigsten ware naturlich eine biologische Aquivalenttabelle aber leider besitzen wir noch keine umfassende in Deutschland da ihre Aufstellung außerordentlich muhsam ist Beachtenwerte Ansatze in dieser Richtung liegen von WAGNER u WAPKANY vor welche als Testobjekt fur die biologische Wertigkeit Hohe und Verlauf der Blutzuckerkurve nach Aufnahme der einzelnen

Nach MORI u SEIKICHI beeinflussen Gemüse unter 5% (besonders Tomaten und Spinat) den Blutzucker fast gar nicht können sogar eine Reishyperglykämie herabsetzen Am ungünstigsten sind nach MOSKOWITZ die Erbsen

Die beiden Tab 93 u 94 sind nur der Anfang einer systematischen Wertigkeitsprüfung Sie muß auf eine sehr breite Basis gestellt werden um praktisch nutzbar zu sein Vorläufig bleibt nichts anderes übrig als beim jeweiligen Kranken die von ihm gewünschte Nahrung auszuprobieren und das ist wohl auch stets der beste Weg

Tabelle 94 *Biologische Auswertung von Gemüsen bei Diabetikern (nach* WAGNER *u* WARKANY)

Nahrungsmittel	Absolute Menge in g	Äquivalent zu Semmel g	Verwendete Menge an Butter, Fett oder Öl g	Kohlenhydrate total (prozent Anteil Brotwert d Nahrungsmittel)	Höhe d Blutzuckerkurve in mm	Höhe d Kurve auf 20 g Semmel gebracht in mm
Semmel	20	—	—	90	71	71
Semmel	0	—	—	90	57	57
Semmel	20	—	34 B	90	66	66
Semmel	10	—	—	90	38	76
Traubenzucker	12	0	—	100	48	48
Rohrzucker	1	20	—	100	57	57
Apfel	80	20	—	97	48	48
Spinat	400	20	24 F	43	36	36
Rosenkohl	316	20	11 B	59	41	41
Weißkraut	86	20	7 2 F	69	18	18
Butterkohl	00	20	6 8 B	64	0	20
Kopfsalat	334	10	10 Öl	49	9	18
Schnittbohnen	218	0	9 3 B	68	20	20
Gurke frisch	316	10	5 [illegible] Öl	64	30	60
Tomaten frisch	1[illegible]6	10	3 5 Öl	77	[illegible]	54
Champignon frisch	206	10	14 B	40	33	66
Kartoffeln	60	0	10 B	90	81	81
Mohrrüben	138	0	10 F	85	25	25
Kohlrüben	100	10	roh gegessen	81	35	70

Es lassen sich fünf Gruppen von kohlenhydrathaltigen Nahrungsmitteln für den Diabetiker unterscheiden so daß wie auf der Tab 97 dafür getrennte Angaben zu machen sind 1 Brot bzw Zucker und Mehle 2 Milch 3 Kartoffeln 4 Gemüse und 5 Obst Zur Not können der Einfachheit halber die Gruppen 1—3 auch in eine zusammengezogen werden doch zeigt die Erfahrung daß auch innerhalb dieser Gruppen bei manchen Kranken 1 g chemisch bestimmter Kohlenhydrate nicht die gleiche biologische Wertigkeit besitzt Bei der Durchsicht der verschiedenen Brotarten ist ersichtlich daß ganz entgegen einer bei Patienten und leider zum Teil auch bei Ärzten weit verbreiteten verhängnisvollen Meinung die groben Brotarten vor allem das Grahambrot annähernd den gleichen Kh Gehalt haben wie Weißbrot Ihr Vorteil besteht nur darin daß sie langsamer und weniger vollständig im Darm aufgespalten werden und daher in der Zeiteinheit den Kh Stoffwechsel weniger belasten als Semmel oder Zucker

Die Gemüse und Obstarten erhalten dadurch eine Sonderstellung daß hier neben den gewöhnlichen Mono Di und Polysacchariden noch zahlreiche kohlenhydratähnliche Stoffe wie Pentosane Lignine Pektinstoffe Inulin usw vorhanden sind und daß diese Körper sehr oft von sehr festen zum Teil schwer oder gar nicht verdaulichen Gerüstsubstanzen (z B Cellulose) umgeben und eingehüllt sind so

Tabelle 92 *Kohlenhydratgehalt von Obst*

Gruppe I 5% Kh	Gruppe II 10% Kh	Gruppe III 15% Kh	Gruppe IV 20% Kh u. mehr
Reife Oliven (20% Fett) Nüsse Citronen Preiselbeeren Rhabarber Himbeeren	Trauben Erdbeeren Aprikosen Pfirsiche Ananas Brombeeren Stachelbeeren Apfelsinen Zwetschen	Johannisbeeren Birnen Äpfel Heidelbeeren Blaubeeren Kirschen Pflaumen (gekocht)	Bananen Feigen (getrocknet)

Nahrungsmittel bei Kindern wählten. Hinsichtlich der Obstarten liegen englische Analysenreihen vor, die LAWRENCE auf Veranlassung der Medical Research Council (Sir W. FLETCHER) anstellte. PIRQUET u. WAGNER bringen in ihrem Buch über die Ernährung des Diabetikers das von ihnen bei Kindern gesammelte Zahlenmaterial. Tab. 94 zeigt die wichtigsten Daten. Die bisherigen Feststellungen zeigen, was auch schon früher bekannt war, daß Traubenzucker und Rohrzucker sich genau so verhalten wie gleiche Mengen von Weißbrot, so daß die besondere Scheu vor Zucker keine volle Berechtigung mehr hat.

Ferner läßt sich den Tabellen entnehmen, daß Weißkraut, Butterkohl, Kopfsalat und Schnittbohnen auf Grund der chemischen Analysezahlen zu hoch, Champignons und andere frische Pilze und vor allem Kartoffeln zu niedrig bewertet werden. Der rein chemische Vergleich vermag auch der Verdaulichkeit der raschen oder langsamen bzw. der totalen oder partiellen Aufspaltung und Resorption die zum Teil von rein physikalischen Faktoren abhängt, in keiner Weise Rechnung zu tragen. Bei der biologischen Auswertung spielen natürlich auch individuelle Faktoren eine große Rolle.

Eine ähnliche biologische Wertigkeitstabelle für Obst bei Erwachsenen hat ATHANASIOU auf meine Veranlassung auf Grund eines sehr großen Untersuchungsmaterials meiner früheren Klinik aufgestellt (vgl. Tab. 93).

Tabelle 93 *Der Gehalt der verschiedenen Obstarten an verwertbaren Kohlenhydraten bei biologischer Prüfung*

Unterteilung nach biologischer Wertigkeit	Gruppe I Früchte bis 5% Kh	Gruppe II Früchte bis 5—8% Kh	Gruppe III Früchte 8—10% Kh	Gruppe IV Früchte 10—15% Kh	Gruppe V Früchte 15—20% Kh
I (am günstigsten) erlaubt etwa 1½fache Menge	Äpfel (gekocht) Brombeeren	Haselnüsse Mandeln Pfirsiche (roh)	Erdnüsse Reineclauden (roh)		
II (mittelmäßig günstig) erlaubt einfache Menge	roh Erdbeeren Heidelbeeren Aprikosen gekocht Reineclauden Himbeeren	Birnen Äpfel (roh) Kirschen (gekocht)	Trauben	Pflaumen (gekocht)	Bananen
III (wenig günstig) erlaubt etwa halbe Menge	Johannisbeeren (gekocht) Aprikosen Zwetschen	Kirschen	Aprikosen (getrocknet gekocht) Ananas	Pfirsiche (getrocknet gekocht)	Feigen (getrocknet gekocht)

C v Noorden u Lampé haben zuerst über günstige Erfahrungen bei Zuckerkranken berichtet Auf Anregung von Becker u Schellong sind später von der Konservenfabrik Helvetia in Groß Gerau und den Hammerbrotwerken in Wien geeignete Sojapräparate hergestellt worden

Im ganzen haben alle diese Ersatzbackwaren heute in der Insulinara nur noch untergeordnete Bedeutung da sie aus wirtschaftlichen und Geschmack gründen immer nur für einen kleinen Patientenkreis in Betracht kommen

ββ) Die Durchführung der diätetischen Behandlung im einzelnen bei leichten Fällen (ohne Insulin)

Bei der Schilderung des Ganges der Behandlung in praxi kann es sich natürlich nur darum handeln eine unkomplizierte Durchschnittsform der Erkrankung als Muster zu nehmen wenn auch die leitenden Gesichtspunkte generelle Bedeutung haben Ich schildere das Vorgehen wie es sich mir am meisten bewährt hat ohne damit behaupten zu wollen daß andere Verfahren nicht das gleiche leisten

Die diätetische Behandlung zerfällt in vier aneinander sich anschließende Abschnitte

1 *Die Beseitigung von Zucker und Acetonkörpern sowie die Senkung des Blutzuckers*

2 Die Toleranzbestimmung und den Aufbau der Diät

3 Die Festsetzung und Ausprobierung der Dauerdiät

4 Die Durchführung der Dauerdiät

Die beiden ersten Abschnitte sind die schwierigsten und zugleich wichtigsten Sofern es sich um besonders leichte Fälle und sehr zuverlässige Patienten handelt und Ärzte die Zeit haben täglich ihre Anordnungen zu machen und die notwendigen Untersuchungen durchzuführen kann die Behandlung in diesen Abschnitten auch zu Hause durchgeführt werden In allen anderen Fällen ist eine Aufnahme in ein Krankenhaus wünschenswert Nach durchschnittlich 2—3 Wochen kann der Kranke zur Durchführung und Überwachung der Dauerdiät (4 Teil) wieder seinem Hausarzte übergeben werden

Die erste Aufgabe bei einem neu in die Behandlung tretenden Diabetiker ist die Beseitigung des Zuckers bzw einer eventuell vorhandenen Ketonurie Sie ist um so dankbarer je kürzer die Krankheit besteht und je weniger sie vorbehandelt ist Die Diät des ersten Behandlungstages hat sich an Art und Menge der Nahrung der Vortage anzulehnen auch wenn diese noch so unzweckmäßig war Es wäre ein Kunstfehler aus dem Bestreben heraus rasch und energisch vorwärtszukommen schon am ersten Tage rigorose Diäteinschränkungen vorzunehmen d h Brot Milch und Zucker ganz zu streichen oder auf ganz niedrige Mengen herabzusetzen Manch Zuckerkranker hat solch forsches Vorgehen früher vor der Entdeckung des Insulins mit dem tödlichen Koma bezahlen müssen aber auch heute darf man solche gefährlichen Zustände nicht heraufbeschworen Daher muß in solchen Fällen der Kohlenhydratgehalt der Kost bei etwas erniedrigtem Calorien und Eiweißgehalt (etwa 0 5 g pro kg) langsam täglich um etwa 25—50 g abgebaut werden

Hatte der Kranke vor Eintritt in die Behandlung keinerlei Diät eingehalten oder höchstens auf den Zucker verzichtet so beginnt man am zweiten Behandlungstage am besten mit einer annähernd calorisch ausreichenden Kost mit einem Kohlenhydratgehalt von 50—60 g in Brot und Milch und etwa der gleichen Menge in Form von Gemüsen War die Diät vorher schon stärker eingeschränkt und sind darüber zuverlässige Angaben zu erhalten so kann auf die frühere Diät herabgegangen werden Soweit nicht ganz besondere Verhältnisse vorliegen sollte man um keine Zeit zu verlieren nicht mit einer Steigerung gegenüber der Vordiät beginnen

daß die Resorption sich in die Lange zieht was die intermediare Verwertung naturlich gunstiger gestaltet

Wie die erforderlichen bzw erlaubten Kohlenhydratmengen auf die einzelnen Gruppen verteilt werden hangt von der jeweiligen Toleranz einerseits den Nahrungsbedurfnissen den Liebhabereien und Geschmacksverhaltnissen der Kranken andererseits ab Bei dem ausgesprochenen Brothunger fast aller Zuckerkranken wird man versuchen hier weitmoglichst entgegenzukommen und das Defizit mit Gemuse und eventuell Obstkohlenhydraten zu decken indem je nach Große des Appetits und Sattigungsbedurfnisses solche mit hohem oder niedrigem Kohlenhydratgehalt (vgl Tab 90) gewahlt und empfohlen werden In leichten Fallen und zum Teil sogar in mittelschweren genugt es wenn den Kranken nur fur die ersten drei Gruppen genaue quantitative Vorschriften gegeben werden und im ubrigen hinsichtlich der Gemuse ohne Notwendigkeit der Wagung die 5%igen Gemusearten empfohlen werden Fur das Obst sind quantitative Angaben allerdings meist unerlaßlich

Unter den Gemusen mussen einzelne Wurzelgebilde wie Helianthus und Topinambur (Erdartischocke) gesondert besprochen werden da sie ein ihnen eigentumliches Kohlenhydrat das Inulin in hohem Prozentsatz (10—20%) enthalten Inulin ist ein Polysaccharid der Fructose und wird wie die letztere Zuckerart zweifellos von den Diabetikern besser vertragen als die gewohnlicher Starke Daher hat vor allem H Strauss (cit bei E Grafe) diese Gemuse ganz besonders empfohlen Nach Untersuchungen von Okey steigert es den respiratorischen Quotienten und wirkt nach Carpenter u Root weit weniger auf Hyperglykamie und Glykosurie als die gleiche Kh Menge in Kartoffeln Langere Darreichung des an und fur sich wohlschmeckenden Gemuses stoßt wegen des eigenartig weichlichen Geschmackes bei den meisten Patienten auf Schwierigkeiten Über die Verwendung des reinen Inulins als Mehl wechseln die Erfahrungen

Recht zahlreich sind die *Ersatzwaren* fur Brot bzw Mehl Sie enthalten fast samtlich viel Eiweiß und wenig Kohlenhydrate Die Mehle verlieren bei Kohlenhydratgehalt unter 10% vielfach ihre Backfahigkeit Unter den besonders kohlenhydratarmen (1—3%) Brotersatzgebacken seien die Diabetikerbiskuits von Ch Singer Basel sowie Huntley & Palmers genannt Sie sind aber auf die Dauer nur mit starkem Aufstrich von Butter und Belag von Fleisch Kase Pasteten usw verwendbar

Je besser und brotahnlicher der Geschmack um so großer meist der Gehalt an Kohlenhydraten Im ganzen sollte man nur solche Backwaren empfehlen die von erstklassigen Firmen wie z B Rademann Frankfurt und Theinhardt Cannstatt in Deutschland den Hammerbrotwerken in Wien von Huntley & Palmers Callard & Co in England von Lister brothers in Amerika angefertigt sind und mit genauen von zuverlassigen Chemikern durchgefuhrten Analysen versehen sind

Die Erfahrung hat gezeigt daß auf die Dauer nur wenige Diabetiker wirklich kohlenhydratarme Backwaren nehmen Dasselbe gilt fur die schwer schmackhaft herzustellenden sogenannten Luftbrote die v Noorden zuerst verwandte Hier sind vor allem die in die Tabelle aufgenommenen Luftbrotbriketts von Theinhardt sehr empfehlenswert Immerhin enthalten auch sie noch 22—25% Kohlenhydrate Bezuglich weiterer Angaben sei auf die großen Erfahrungen von v Noorden u Isaac verwiesen sowie die wertvolle Zusammenstellung zum Teil neuer Analysen und neuer Praparate von Stuber aus dem chemischen Institut des Hauptgesundheitsamtes der Stadt Berlin

Zum Schluß seien noch die Sojabohne und die daraus hergestellten Praparate erwahnt Die Sojabohne enthalt nur 28% Kh neben 33% Eiweiß und 17% Fett das Sojavollmehl 24 3% Kh bei 42 5% Eiweiß 19 9% Fett und 459 Cal

C. v. NOORDEN u. LAMPÉ haben zuerst über günstige Erfahrungen bei Zuckerkranken berichtet. Auf Anregung von BECKER u. SCHELLONG sind später von der Konservenfabrik Helvetia in Groß Gerau und den Hammerbrotwerken in Wien geeignete Sojapräparate hergestellt worden.

Im ganzen haben alle diese Ersatzbackwaren heute in der Insulinära nur noch untergeordnete Bedeutung, da sie aus wirtschaftlichen und Geschmacksgründen immer nur für einen kleinen Patientenkreis in Betracht kommen.

ββ) Die Durchführung der diätetischen Behandlung im einzelnen bei leichten Fällen (ohne Insulin).

Bei der Schilderung des Ganges der Behandlung in praxi kann es sich natürlich nur darum handeln, eine unkomplizierte Durchschnittsform der Erkrankung als Muster zu nehmen, wenn auch die leitenden Gesichtspunkte generelle Bedeutung haben. Ich schildere das Vorgehen, wie es sich mir am meisten bewährt hat, ohne damit behaupten zu wollen, daß andere Verfahren nicht das gleiche leisten.

Die diätetische Behandlung zerfällt in vier aneinander sich anschließende Abschnitte.

1. Die Beseitigung von Zucker und Acetonkörpern sowie die Senkung des Blutzuckers.
2. Die Toleranzbestimmung und den Aufbau der Diät.
3. Die Festsetzung und Ausprobierung der Dauerdiät.
4. Die Durchführung der Dauerdiät.

Die beiden ersten Abschnitte sind die schwierigsten und zugleich wichtigsten. Sofern es sich um besonders leichte Fälle und sehr zuverlässige Patienten handelt und Ärzte die Zeit haben, täglich ihre Anordnungen zu machen und die notwendigen Untersuchungen durchzuführen, kann die Behandlung in diesen Abschnitten auch zu Hause durchgeführt werden. In allen anderen Fällen ist eine Aufnahme in ein Krankenhaus wünschenswert. Nach durchschnittlich 2—3 Wochen kann der Kranke zur Durchführung und Überwachung der Dauerdiät (4. Teil) wieder seinem Hausarzte übergeben werden.

Die erste Aufgabe bei einem neu in die Behandlung tretenden Diabetiker ist die Beseitigung des Zuckers bzw. einer eventuell vorhandenen Ketonurie. Sie ist um so dankbarer, je kürzer die Krankheit besteht und je weniger sie vorbehandelt ist. Die Diät des ersten Behandlungstages hat sich an Art und Menge der Nahrung der Vortage anzulehnen, auch wenn diese noch so unzweckmäßig war. Es wäre ein Kunstfehler, aus dem Bestreben heraus, rasch und energisch vorwärtszukommen, schon am ersten Tage rigorose Diäteinschränkungen vorzunehmen, d. h. Brot, Milch und Zucker ganz zu streichen oder auf ganz niedrige Mengen herabzusetzen. Manch Zuckerkranker hat solch forsches Vorgehen früher vor der Entdeckung des Insulins mit dem tödlichen Koma bezahlen müssen, aber auch heute darf man solche gefährlichen Zustände nicht heraufbeschwören. Daher muß in solchen Fällen der Kohlenhydratgehalt der Kost bei etwas erniedrigtem Calorien- und Eiweißgehalt (etwa 0,5 g pro kg) langsam täglich um etwa 25—50 g abgebaut werden.

Hatte der Kranke vor Eintritt in die Behandlung keinerlei Diät eingehalten oder höchstens auf den Zucker verzichtet, so beginnt man am zweiten Behandlungstage am besten mit einer annähernd calorisch ausreichenden Kost mit einem Kohlenhydratgehalt von 50—60 g in Brot und Milch und etwa der gleichen Menge in Form von Gemüsen. War die Diät vorher schon stärker eingeschränkt und sind darüber zuverlässige Angaben zu erhalten, so kann auf die frühere Diät herabgegangen werden. Soweit nicht ganz besondere Verhältnisse vorliegen, sollte man, um keine Zeit zu verlieren, nicht mit einer Steigerung gegenüber der Vordiät beginnen.

Am Morgen nach dem Eintritt in die Behandlung sollte wenn irgend moglich der Blutzucker nuchtern bestimmt werden um einen weiteren Anhaltspunkt uber die Stoffwechsellage zu erhalten Wenn auch die prognostische Bedeutung hoher Werte (uber 0 25% nach PETRÉN) vielfach uberschatzt wird so tragen doch die Blutzuckerwerte bei der mehrfach betonten Diskrepanz zwischen Blut und Harnzucker oft sehr wesentlich zur Beurteilung der Gesamtlage und der daraus zu ziehenden therapeutischen Konsequenzen bei Insbesondere muß man sich immer vergegenwartigen daß fur den ungestorten Ablauf der Lebensvorgange nicht der im Harn ausgeschiedene sondern der im Blute kreisende Zucker maßgebend ist Sollte sich ein Wert von 0 3% oder daruber herausstellen so fuhrt erfahrungsgemaß die diatetische Behandlung in der Pegel allein nicht zum Ziele Das gleiche ist der Fall wenn auch bei einer zweiten Bestimmung nach Einleitung des Entzuckerungsverfahrens der Blutzucker ohne gleichzeitige Nieren oder Gefäßerkrankung hoch (um etwa 0 2% und daruber) bleibt Auch dann liegt die mittelschwere oder schwere insulinbedurftige Form der Krankheit vor

In allen anderen Fallen kann die diatetische Behandlung allein eingeleitet werden Dabei ist die Kenntnis der Kohlenhydratbilanz d h der gesamten Kohlenhydratein und ausfuhr fur jeden Tag zumal in den ersten Tagen notwendige Voraussetzung Dem Kranken sind auf Grund der Nahrungsmitteltabellen prazise quantitative Angaben uber Art und Menge der Nahrung vor allem den Gehalt an Kohlenhydraten zu machen Die angegebenen Mengen mussen vom Kranken bzw seiner Umgebung gewissenhaft abgewogen werden nur in ganz leichten Fallen mit wenigen Gramm Zucker im Harn konnen die Wagungen auf Brot Milch und die anderen an Kohlenhydraten hochprozentigen Cerealien beschrankt werden Die Zucker und Acetonuntersuchungen werden im Gesamturin von 24 Std (7—7 Uhr) besser noch im Anfang im Tag und Nachturin (7—21 21—7 Uhr) getrennt vorgenommen Wahrend in der Praxis fur die Aceton und Acetessigsaurebeurteilung meist der starkere oder schwachere Ausfall der betreffenden Proben genugt muß Zucker stets quantitativ bestimmt werden am einfachsten durch Polarisation die allerdings bei starker Acidose durch Linksdrehung der β Oxybuttersaure zu niedrige Werte anzeigt Die Angaben uber Menge und Zusammensetzung der Kost sowie das Ergebnis der laufenden Urinuntersuchungen werden zweckmaßig in eine Tabelle eingetragen wofur Tab 95 auf S 746/47 ein Beispiel gibt Starkere und vor allem hartnackige Acidose ist stets das Zeichen einer schweren Erkrankung Solche Falle scheiden daher an dieser Stelle fur unsere Betrachtung aus Anders dagegen sind geringgradige vorubergehende Acetonurien zu bewerten die bei starkerer Entziehung der Kohlenhydrate zwecks Entzuckerung oft auftreten und beim Aufbau der Kost wieder rasch verschwinden In solchen Fallen besteht keine Notwendigkeit zur Insulinbehandlung

Die Entscheidung uber die tagliche Diatfestsetzung hangt in den ersten Behandlungstagen — und das gilt fur die ganze initiale Therapie — von dem Ergebnisse der Harnuntersuchungen ab Bei der Fulle von Moglichkeiten laßt sich ein starres Programm nicht geben Die anfangs standig wechselnde Stoffwechsellage kann den Arzt jeden Morgen zu neuen Anderungen der Diat zwingen Diese immer neue Anpassung an die Situation erschwert die Therapie gerade dieser Krankheit macht sie aber andererseits auch besonders reizvoll Will man sich die Sache vereinfachen und liebt man auch hier einen gewissen Schematismus so kann man in sehr leichten Fallen schon am 3 oder 4 Tag zur *Standardkost* ubergehen Ich verstehe darunter eine Kost welche den Caloriengehalt vollig deckt 100 g Kohlenhydrate (zur einen Halfte in Brot—Milch—Kartoffeln zur anderen in Gemuse und Obst) und 1 g Gesamteiweiß pro Kilogramm (davon $^1/_2$—$^2/_3$ in animalischer Form) Fett bis zur Deckung des Calorienbedarfs enthalt

Diese Kost behält man zunächst bei und sieht, wie der Kranke darauf reagiert. Scheidet er Zucker bzw. Acetonkörper aus, so ist die Krankheit nicht mehr als leicht anzusehen und eine Insulintherapie einzuleiten. Andernfalls ist in der gleich noch zu besprechenden Weise die Toleranz festzustellen und darauf die Dauerdiät aufzubauen. Dieses Vorgehen, das der praktische Arzt oft vorziehen wird, hat wie jeder Schematismus den großen Vorzug der Einfachheit, indem wenigstens für mehrere Tage (etwa 6—8) die Kost stabilisiert wird; auf der anderen Seite verzichtet es aber auf eine weitgehende Entlastung des Kohlenhydrathaushaltes und damit oft auf eine Steigerung der Toleranz. Bis zu einem gewissen Grade kann auch diesem Faktor Rechnung getragen werden, wenn man vor die Standardkost zwei Gemüsetage einschiebt. v. NOORDEN hat sie zuerst systematisch in die Diabetesbehandlung eingeführt und gibt dafür folgende Anordnungen, die ich nur wenig modifiziert habe:

Kaffee, Tee oder Rahm, nach Wunsch Saccharin.

Fleischbrühe, Gemüsebouillon.

Vier ganze Hühnereier, sechs Eidotter.

Gemüse mit 1—5% Kohlenhydraten (vgl. Tab. 91).

Butter, Knochenmark, Pflanzenöl, nicht durchwachsener Speck, Citrone, Citronensäure.

Wein, Kognak nach besonderer Vorschrift.

Caloriengehalt höchsten 20 Bruttocalorien pro Körperkilo.

Als Gemüsetag kommt im allgemeinen bei diesem schematischen Vorgehen frühestens der vierte Behandlungstag in Betracht. Sollte sich zeigen, daß noch am zweiten Gemüsetag Zucker und Acetonkörper vorhanden sind, so muß der Kranke für die rein diätetische Behandlung ausscheiden.

Ein Beispiel für diesen schematischen Gang der Behandlung bei einem leichten Diabetiker gibt Tabelle 95 auf S. 744.

Sie beweist gleichzeitig, wie günstig sich der Blutzucker gestalten kann. Da jedoch die Glykosurie bei der Standardkost nicht ganz verschwand, mußte am 10. Behandlungstage noch einmal ein Gemüsetag eingeschoben werden.

Während für den praktischen Arzt dieser schematische Weg bei ambulanter Behandlung seine großen Vorteile bietet, zieht man bei stationärer Unterbringung des Kranken einen allmählichen Aufbau der Diät nach Erreichung von Harn- und Acidosefreiheit, die in den hier allein interessierenden leichten Fällen gewöhnlich schon am 3. oder 4. Behandlungstage erreicht wird, in der Regel vor. Als Einleitung empfiehlt sich auch hier sehr ein Gemüsetag der oben beschriebenen Form. Am folgenden Tag wird die Calorienzufuhr ausreichend gestaltet, ¹/₃—²/₃ des Kohlenhydratbedarfs mit Gemüse gedeckt und 25 g in Form von Brot und Milch. Unter genauer täglicher Kontrolle des Harns und des Blutzuckers, der am besten zweimal wöchentlich nüchtern bestimmt wird, werden dann je nach der Stoffwechsellage täglich 20—25 g Brot (entsprechend 10—15 g Kh) zugelegt bis zur Höhe der Standardkost, bei der die beiden Arten des Vorgehens, das schematische und das individuelle sich vereinigen.

Bleibt auch auf diesem Punkte Zucker- und Acidosefreiheit bestehen und der Blutzucker niedrig (max. 0,15% morgens nüchtern bei nichtkomplizierten Fällen), so muß sich die Diät in jedem Falle langsam unter täglicher Erhöhung der Kohlenhydratzufuhr um 10—20 g bis zur Toleranzgrenze vorwärtstasten. PETRÉN hat diesen oft täglichen Wechsel der Diät, wie sie in Deutschland und zum Teil auch in Amerika üblich ist, getadelt und empfiehlt ein weit langsameres Vorgehen, indem er oft nur pro Woche die Kohlenhydratzufuhr um 10—20 g Brot erhöht, ein Vorgehen, das heute aus vielen Gründen nicht mehr in Betracht kommt. Es ist auch zu mühsam, zeitraubend und vor allem nicht notwendig.

Tabelle 95. Beispiel für diätetische Behandlung ein

Datum	Gewicht kg	Diät												Blutzucker %
		g Kh in Brot (Menge)	Kh in Kartoffel (Menge)	Kh in Milch (Menge)	Kh in Gemüse	Extra Kh	Gesamt Kh	Eiweiß animal	Gesamt Eiweiß	Fett g	Alkohol	[illegible] Zulagen	Brutto Calorien	
23.—24. 4.		Nacht (keine Nahrungsaufnahme)												
24.—25. 4.	70 5	30	40	9 4	21 2	—	80 6	27 5	33 7	111	—	—	1510	0 18
25.—26. 4.		15	—	4 7	30 5	—	50 2	26 6	33 8	126	—	—	1517	
26.—27. 4.		—	—	—	30 7	—	30 7	—	20 3	87	—	—	10[illegible]3	0 18
27.—28. 4.	70	—	—	—	40 2	—	40 2	40 3	49 8	89	—	—	1196	
28.—29. 4.		30	20	9 4	47 8	—	107 2	57	64 5	8[illegible]	—	—	1521	
29.—30. 4.		30	20	9 4	47 4	—	106 8	56 1	75 6	77	—	—	1468	
30. 4.—1. 5.		30	40	9 4	45 3	—	104 7	56 4	66 4	118	—	—	1800	0 099
1. 5.—2. 5.	70	30	40	9 4	44 6	—	104	55 7	70 6	129	—	—	1836	
2.—3. 5.		—	—	—	30 5	—	30 5	—	25 0	88	—	—	1050	
3.—4. 5.		30	20	9 4	38 6	—	97 9	50 2	63 5	109	—	—	1680	
4.—5. 5.	70	30	20	9 4	45 1	—	104 5	60 8	75 2	119	—	—	1850	0 105

Die Toleranzgrenze ist dann erreicht wenn bei einem bestimmten Kohlenhydratgehalt der Nahrung eben etwas Zucker im Urin erscheint oder der Blutzucker zu steigen beginnt Dieser Punkt liegt beim leichten Diabetiker sehr verschieden hoch aber stets höher als bei 100 g Kohlenhydrat in der Nahrung Man muß versuchen ihn eventuell durch eingeschobene Gemüsetage noch zu erhöhen bis auf etwa 200 g Gelingt das nicht so ist Insulin erforderlich

Die Toleranzbestimmung bildet den Abschluß des zweiten Abschnittes d diätetischen Behandlung und gleichzeitig die Grundlage für die folgenden Aufgaben die Festsetzung und Durchführung der *Dauerdiät* in den leichten Fällen

Diese Diät welche der Kranke zu Hause beibehalten soll muß auf seine individuellen Bedürfnisse vor allem auf seinen Bedarf während seiner Arbeit zugeschnitten sein und zwar für Wochen hinaus Die Dauerdiät muß so eingerichtet werden daß sie ohne Schwierigkeiten zu Hause durchgeführt werden kann den Status quo garantiert und auch kleinere Schwankungen der Stoffwechsellage berücksichtigt Leider wird oft auch in Krankenhäusern der Fehler gemacht daß die Zuckerkranken mit einer Diät entlassen werden die sich zwar für einen kurzen Klinikaufenthalt eignet draußen im Leben aber ganz unzureichend ist Schon aus diesem Grunde darf weder der Kohlenhydrat noch der Caloriengehalt der Toleranznahrung einfach in die Dauerdiät übernommen werden Der Caloriengehalt muß auf die Größe des Arbeitsbedarfes gebracht werden d h unter Umständen bis auf 50 Cal pro Kilogramm Der Kohlenhydratgehalt bleibt am besten 20% unter dem Toleranzwert und ist unter möglichster Berücksichtigung der Wünsche des Kranken hinsichtlich seiner Zusammensetzung im einzelnen (Verteilung auf Milch Brot Kartoffeln andere Cerealien Gemüse und Obst) auszuprobieren Wenn irgend möglich sollten auch in diesem Stadium neben den täglichen Urinkontrollen zweimal wöchentlich Blutzuckerbestimmungen vorgenommen werden Ein Ansteigen des Blutzuckers ist oft das erste Zeichen einer Überbelastung des Kohlenhydrathaushaltes die sich bei der Dauerdiät erst recht verhängnisvoll auswirken würde Im Zweifelsfalle geht man immer den vorsichtigeren und richtigeren Weg wenn man die gestattete Kohlenhydratmenge etwas zu niedrig wählt Die Ausprobierung der Dauerkost beansprucht in der Regel 5—7 Tage wenn sie vielseitig und gewissenhaft ausgeführt wird Gleichzeitig muß der Kranke sic körperlich betätigen

JOSLIN u Mitarb (Z) setzen frisch Erkrankte sofort auf eine Standarddiät mit 600 Cal 150 g Kh 70 g Eiweiß und 80 g Fett

leichten Diabetikers mit Standardkost vom Tag ab

Urin												
Menge	Spez. Gewicht	Reaktion	Eiweiß	Zucker	Gesamt Zucker g	Aceton	Acetessig	Gesamt Aceton-Körper	Kh-Bilanz	Insulinmenge (Einh.)	Andere Medikamente	Bemerkung
800	103	s	0	4,0	3[illegible]	Spur	0	—	—	—	—	—
1000	103[illegible]		0	3,7	37,0	—	0	—	+ 43,6	keine	keine	keine
1000	103		0	2,7	27,0	+	0	—	+ 23,2			
500	1033		0	9,8	4 0	Spur	Spur	—	+ [illegible]6,7			
600	103[illegible]		0	Spur	—	+	0	—	+ 40,2			
800	10[illegible]7		0	0,7	[illegible]6	Spur	0	—	+101,6			
600	1031		0	1,3	4,8		0	—	+10[illegible],0			
700	1030		0	1,4	9,8		0	—	+ 94,9			
800	10[illegible]6		0	1,0	8,0		0	—	+ 96			
900	10[illegible]4		0	0	—		0	—	+ [illegible]0[illegible]			
1000	10[illegible]3		0	0	—	0	0	—	+ 97,9			
1100	1023		0	0	—	0	0	—	+104,5			

Ihre Zusammensetzung, Darreichung und Berechnung ist aus folgender Tabelle 96 ohne weiteres ersichtlich.

Tabelle 96. *Basale diabetische Standarddiät nach* Joslin *(etwas gekürzt).*

Nahrungsmittel	Gewicht in g	tägliche Portionen	Kh g	Eiweiß g	Fett g
			enthalten		
Brot	3 × 30	3	54	9	—
Hafermehl	1 × 30 (trocken)	1	20	[illegible]	2
Orangen	3 × 150	3	45	—	—
Gemüse (3—5%ig)	4 × 150	4	20	10	—
Milch	1 × 1[illegible]0	1	6	4	4
Creme ([illegible]0%)	1 × 120	1	4	4	24
Eier	1 × 60	1	—	6	6
Fleisch	[illegible] × 60	2	—	32	[illegible]0
Butter	3 × 10	3	—	—	[illegible]

Gesamtmenge an Nährstoffen etwa Kh 150 g, Eiweiß [illegible]0 g, Fett 80 g

	Kh	Eiweiß	Fett
Calorien pro 1 g	4 Cal	4 Cal	9 Cal
Totalcalorien	600 Cal +	280 Cal +	720 Cal
			= 1600 Totalcalorien

Diese Zusammensetzung ist natürlich auf amerikanische Verhältnisse zugeschnitten. Der Deutsche vermißt die Kartoffeln und kennt meist den ausgezeichneten amerikanischen Creme nicht. Die große darin enthaltene Fettmenge von 24 g läßt sich natürlich ohne weiteres auch als reine Butter (= 54 g Butter *im ganzen*) verabreichen.

Wird der Kranke mit dieser Standardkost nicht in wenigen Tagen in seinem Kh-Stoffwechsel normalisiert, so wird sofort zum Insulin gegriffen. Ist er reguliert, so wird die Diät weiter aufgebaut bis zu einer Dauerkost mit 150—180 g Kh, 82—90 g Eiweiß und 97—100 g Fett und 30 Cal pro kg Sollgewicht. Für die häusliche Weiterbehandlung ist diese Kost um 10 g unter den erreichten Toleranzwert zu kürzen. Während der ganzen klinischen Behandlung müssen die Kranken Muskelarbeit verrichten.

Im Gegensatz zu v. Noorden verzichten also Joslin u. Mitarb. auf eine initiale Entlastung des Kh-Stoffwechsels und sind sehr rasch mit dem Insulin bei der Hand.

Hinsichtlich der Verfahren von UMBER FALTA BÜRGER BERTRAM DEPISCH u a sei auf die Darstellung dieser Autoren (Z) verwiesen

Wahrend der Behandlung und erst recht bei deren Abschluß muß der Kranke uber die Natur der Krankheit den Zweck der Diatverordnungen und die Notwendigkeit strikter Befolgung aufgeklart werden Besonders gut eignen sich dafur das Verordnungsbuchlein von v NOORDEN u ISAAC sowie die Wegweiser fur Zuckerkranke von BERTRAM u HELLINGHOFF Die Diatvorschriften mussen dem Kranken schriftlich in quantitativen Angaben mitgegeben werden Sehr zweckmaßig ist dafur die Tab 97 (S 747) in welche die entsprechenden Eintrage vorzunehmen sind In sehr leichten Fallen genugen Wagungen bzw Messungen der am starksten glykosurisch wirkenden Nahrungsmittel Zucker Brot Milch Obst Kartoffeln hinsichtlich der Gemuse genugen meist Hinweise auf die 1—5% Sorten ohne Gewichtsangaben die hier in der Regel ja doch nicht eingehalten werden Fur das animalische Eiweiß wird man auch lieber die Mengen fur Eier und Fleisch angeben Die Angaben mussen so gemacht werden daß sie leicht befolgt werden konnen Zwecklos sind naturlich Vorschriften uber den Caloriengehalt der Nahrung weil kaum ein Diabetiker das nachrechnen wird Hier kann man meist dem feinen Regulativ des Appetits vertrauen von besonderen Fallen wie bei Fettsuchtigen Herzkranken usw abgesehen und es genugt die fortlaufende Gewichtskontrolle alle 6—8 Tage In allen nicht ganz leichten Fallen vor allem auch bei nicht ganz zuverlassigen Kranken sind einmal wochentlich eingeschobene Gemusetage der beschriebenen Art zur Sicherheit und Entlastung sehr zweckmaßig

Schließlich sollte jeder Diabetiker mit seinen moglichst individuell gehaltenen Vorschriften eine Aquivalent und Gemuse Obst Tabelle (Tab 90) angegebenen Art mitbekommen damit er eventuell selbst innerhalb des ihm gestatteten Kohlenhydratrahmens Verschiebungen vornehmen kann

Die Durchfuhrung der Dauerdiat zu Hause ist Sache des Kranken ihre Überwachung im allgemeinen Aufgabe des praktischen Arztes der sich gewohnlich mit ein bis zweimaligen Urinuntersuchungen in der Woche und mindestens einmaliger Nuchternblutzuckerbestimmung begnugen wird Sie sind unerlaßlich einmal weil die Zuverlassigkeit und Sorgfalt vieler Patienten leider oft sehr zu wunschen ubrig laßt und dann weil im Laufe von Wochen und Monaten unter dem Einflusse der verschiedenartigsten Faktoren (Beruf Familie usw) Schwankungen der Stoffwechsellage vorkommen konnen deren Ausgleich der Dauerkost nicht mehr gelingt Besonders gefahrlich sind in dieser Richtung interkurrente Krankheiten zumal infektioser Natur und schwere seelische Erschutterungen In solchen Zeiten ist der Urin haufiger zu untersuchen und eventuell die Dauerkost entsprechend zu korrigieren In allen nicht ganz leichten Fallen empfiehlt sich im Abstande von 1/2 Jahr eine Neueinstellung der Dauerkost die gleichzeitig uber den Stand der Pankreasfunktion Auskunft gibt Oft ergibt sich eine Toleranzsteigerung fur die Kohlenhydrate als Ausdruck der Erholung der LANGERHANSschen Insel selten aber wird man in der Lage sein die Ruckkehr zur gewohnlichen K gestatten Selbst in sehr gunstig verlaufenen Fallen tut man gut die Ge kohlenhydrate mit 250 g zu limitieren

γγ) Besondere Diatregime

Im letzten Abschnitt ist der Gang der diatetischen Behandlung von Diabeti leichter Art in seiner einfachsten Form unter Verwendung der gewohnlic Nahrungsmittel in moglichster Anlehnung an die gewohnliche Kost geschild Die isolierte diatetische Behandlung ist heute viel einfacher geworden als fruh weil sie sich nur auf die leichten Falle beschrankt Die großen Schwierigkeite mit denen sie vor der Entdeckung des Insulins in mittleren und schweren Falle

zu kämpfen hatte, haben vielfach das Bedürfnis gezeitigt, besondere Kostformen herauszuarbeiten und calorienhaltige Ersatzstoffe für Zucker und andere wichtige Kohlenhydrate der Nahrung herzustellen. Wenn ihre Bedeutung auch durch die Entdeckung des Insulins weitgehend verringert ist, so haben sie doch auch heute

Tabelle 97. *Schema der ärztlichen Verordnungen für die Dauerkost zu Hause*

Ärztliche Verordnungen
für

Alter Größe Gewicht

Nahrungsbedarf Calorien

Nahrungsmittel bzw. Medikamente	1. Tag				2. Tag				3. Tag			
	Frühstück	Mittagessen	Nachmittag	Abendessen	Frühstück	Mittagessen	Nachmittag	Abendessen	Frühstück	Mittagessen	Nachmittag	Abendessen
1. Brot oder Brötchen												
2. Kartoffeln												
3. Reis, Grieß, Hafer, Mondamin usw.												
4. Milch												
5. Rahm												
6. Eier												
7. Fleisch, Fisch, Wurst, Geflügel usw.												
8. Gemüse-Gruppe												
9. Obst-Gruppe												
10. Fett												
11. Getränke: Wein, Kognak, Bier												
12. Besondere Zulagen												
13. Medikamente: Insulin												

Sonstige Verordnungen

noch eine gewisse Daseinsberechtigung auch fur die Ernahrung von Leichtkranken Die große Abhangigkeit der Insulinwirkung von der Diat hat in keiner Weise den weiteren Ausbau der diatetischen Therapie uberflussig gemacht sondern erst recht ihm neuen Impuls gegeben Im folgenden sollen nur die wichtigsten Kostformen und Regime kurz besprochen werden

Die hier anzufuhrenden Regime mit ihren oft vollig gegensatzlichen Vorschriften zeigen gleichzeitig in welch erstaunlicher Weise auf dem Gebiete der diatetischen Therapie des D m herumexperimentiert worden ist und z T noch wird Tatsachlich gibt es von den 8 mathematisch moglichen Kombinationen der 3 Hauptnahrungsstoffe außer der Überfutterung mit Kh keine die nicht von einem guten Kenner der Krankheit zum Behandlungsprinzip gemacht worden ist

1 *Strenge Kost, Hungertage, Hunger und Unterernährungskuren* Die von v NOORDEN in die Diabetestherapie eingefuhrten eingeschobenen Gemusetage gehoren so zur Durchfuhrung fast jeder diatetischen Behandlung in irgendeinem Abschnitte daß sie nicht als Sonderform angesehen werden konnen und daher schon vorher besprochen wurden Eine Gemusekur d h eine Serie von Gemusetagen wird manchmal auch mit Vorteil angewendet meist aber nur in klinischer Beobachtung und bei besonderen Indikationen (Fettsucht Kreislauf und Nierenleiden) eine langere Durchfuhrung scheitert gewohnlich an dem Widerstande der Patienten ist auch heute durch das Insulin meist uberflussig geworden Von den gewohnlichen Gemusetagen hat v NOORDEN noch Tage strenger Kost (verscharfte Gemusetage) abgetrennt Sie sind charakterisiert durch eine weitere Reduktion des Eiweißes auf 30—35 g Von animalischem Eiweiß werden nur 4—6 g Eierdotter gegeben evtl konnen noch zu den Gemusekohlenhydraten einige Gramm Kohlenhydrat in Form von 30—40 g Luftbrot zegefugt werden doch wird dadurch eigentlich schon ein Loch ins Prinzip gemacht Diese strengen Gemusetage eignen sich nur fur kurzen Gebrauch

Erst recht gilt das fur die Hungertage die zuerst CANTANI (Z) empfahl Es sind dies Tage an denen entweder uberhaupt keine Nahrung oder lediglich Flussigkeit (Boullon Kaffee Tee Alkohol evtl Citronensaft) oder so geringe Mengen (2—300 g Salat oder Spargel) gegeben werden daß ihr Caloriengehalt nicht einmal 1/10 des Bedarfes deckt Seit CANTANI (Z) und NAUNYN (Z) sind sie von allen Kennern des Diabetes fruher in besonderen Fallen mit Erfolg angewendet worden vor allem von v NOORDEN bei schwerer Acidose und drohendem Koma in Frankreich besonders von LABBÉ Vertreter der Naturheilkunde wie BUCHINGER empfehlen sie auch heute noch im fruhen Stadium und bei Übergewicht In langerer Serie aneinandergereiht konnen sie allerdings auch eine große Gefahr bedeuten da diabetische und Hungeracidose sich addieren konnen JOSLIN gibt dafur eine eindrucksvolle Beobachtung Einzelne Hungertage kommen heute wohl nur noch fur solche Kranke deren Diabetes mit starker Fettsucht oder hochgradiger Herzinsuffizienz bzw mit beiden Leiden verknupft ist in Betracht Serien uberhaupt nicht mehr Ganz ahnlich liegen die Verhaltnisse heute hinsichtlich einer konsequenten Unterernahrung Die Zweckmaßigkeit einer zeitweisen Unterernahrung hatten schon NAUNYN und v NOORDEN erkannt Wir konnen sie in der initialen Behandlung vor allem wenn es gilt die Toleranz zu steigern zur Vermeidung von Insulin manchmal nicht entbehren Anders ist aber die Beurteilung der Unterernahrung als Dauerernahrung GUELPA und vor allem ALLEN haben sie systematisch ausgebaut Letzterer stutzte sich dabei vor allem auf seine ausgezeichneten Tierexperimente und es kann auch keinem Zweifel unterliegen daß die damit erzielten Erfolge zu den besten gehorten die in der Vorinsulinara uberhaupt veroffentlicht worden sind Aber es war fur die Kranken

die manchmal bis zum Skelet abmagerten, oft ein ungeheures Martyrium und es gehörte die ganze Geduld und Vertrauensseligkeit des Amerikaners dazu, der offenbar für den Arzt seines Vertrauens ein besonders idealer Patient ist, solche Kuren durchzuführen, während dafür in anderen Ländern nur ausnahmsweise Kranke zu gewinnen waren. Die Anpassung des Organismus an dieses rigorose Regime war oft erstaunlich. Es wurde über Gesamtstoffwechseleinschränkungen bis —40% und mehr berichtet. Das Koma wurde dabei auch zweifellos seltener, dafür drohte der Tod von einer anderen, ungewohnteren, aber vielleicht noch schlimmeren Seite, vom Verhungern her. So finden wir manchmal in ALLENs Krankengeschichten den Eintrag „Death on inanition". Heute ist es mit Recht von dieser Behandlungsmethode, die in den Jahren des ersten Weltkrieges und hinterher in Amerika viel von sich reden machte, still geworden. Sie besitzt fast nur noch historisches Interesse. Auch ALLEN selbst ist von ihr weitgehend abgekommen. Die günstigen Wirkungen der zwangsweisen Unterernährung auf Mortalität und Morbidität des D. m. in den letzten Kriegs- und ersten Nachkriegsjahren haben die alle am zweiten Weltkriege beteiligten europäischen Länder, insbesondere Deutschland, sehr eindrucksvoll erlebt. Das oberste Prinzip der Diabetikerdauerdiät bleibt aber nach wie vor in normalen Zeiten, sofern nicht andere Indikationen das durchkreuzen, ausreichender Caloriengehalt, ohne oder wenn nötig mit Insulin.

2. **Besonders fettreiche Nahrungsregime (PETRÉN-Kur, NEWBURGH u. MARSH-Verfahren).** PETRÉN in Schweden und fast gleichzeitig und unabhängig von ihm NEWBURGH u. MARSH in Ann Arbor in Amerika haben für Diabetiker ein Ernährungsverfahren vorgeschlagen, das charakterisiert ist durch besonders hohen Fettgehalt und sehr niedrige Mengen von Kohlenhydraten und vor allem von Eiweiß. Es ist in gewissem Sinne eine Fortbildung der strengen Gemüsetage, der Akzent liegt aber auf einer starken Einschränkung des Eiweißes. Maßgebend ist für die Autoren die schon mehrfach erwähnte Tatsache, daß die acidotische Wirkung des Fettes fortfällt bzw. auf sehr niedrige Grade reduziert werden kann, wenn der Gehalt der Nahrung an Eiweiß, vor allem an animalischem Eiweiß, stärkst eingeschränkt wird. Dabei trifft es sich sehr günstig, daß der Diabetiker entgegen dem Hunde mit erstaunlich geringen Eiweißmengen (3—4 g N pro Tag) sich ins Gleichgewicht zu setzen vermag. Von animalischem Eiweiß gab PETRÉN nur 2 bis 3 Eidotter, von Gemüsen und Obstarten im allgemeinen nur solche mit maximal 6% Kohlenhydratgehalt, Fett bis zu 200 g, hauptsächlich in Form von Butter und Speck, z. T. in Form von Sahne.

Für die Einzelmahlzeiten wurden folgende Vorschriften gegeben:

1. Frühstück: Tee oder Kaffee, 1 Eigelb, evtl. mit etwas Kognak.

2. Frühstück: 1—5%ige Gemüse mit 50 g Fett zubereitet.
Mittags: das gleiche, Bouillon, dazu Preiselbeerkompott.
Nachmittags: Tee oder Kaffee, 2 Eigelb mit Kognak.
Abends: 1—5%ige Gemüse, 100 g Fett, z. T. in Rahm, Kompott wie mittags.
Caloriengehalt: etwa 2000 Calorien.

Eine derartige Diät gab PETRÉN prinzipiell jedem Diabetiker, dessen Nüchternblutzucker über 0,18%, bei Jugendlichen sogar über 0,16% lag. Erst ganz allmählich, nachdem 2 Wochen hindurch normale Blutzuckerwerte erreicht waren, und in Pausen von 3—4 Tagen wurden steigend nach einer ersten Dose von 20 g je 10 g Brot der Nahrung zugelegt.

Das Newburgh Marshsche Verfahren ist prinzipiell das gleiche wie das Petrénsche nur beginnt es mit einer ausgesprochenen Unterernahrung und steigert wie aus folgendem Schema (Tab 98) hervorgeht nur langsam den Gehalt an den einzelnen Nahrstoffen vor allem an Eiweiß Die erste Stufe soll erst verlassen werden wenn der Kranke 1—2 Wochen zuckerfrei ist

Die von beiden Autoren mitgeteilten großen Statistiken lassen zweifellos sehr gute Resultate erkennen wenn auch im ganzen — darin stimme ich Joslin bei — keine sichere Überlegenheit gegenuber anderen Verfahren der Vorinsulinzeit z B von Allen u Joslin daraus hervorgeht

Tabelle 98 *Schema der Newburgh Marshschen Diat*

Kohlenhydrate	Eiweiß	Fett	Calorien
14 g/Tag	10 g/Tag	90 g/Tag	900 g/Tag
15—20 g/Tag	28 g/Tag	140 g/Tag	1400 g/Tag
25—30 g/Tag	30—40 g/Tag	170 g/Tag	1800 g/Ta
		bis 200 g/Tag	2000 g/Ta

Die Nachprufungen dieser fettreichen Diaten fielen im ganzen durchaus gunstig aus [vgl z B F v Muller Krehl u Metzger (zit bei E Grafe) Grote (Z) Heymans van der Bergh (Z) u a] Auch nach unseren eigenen Erfahrungen in Rostock und Wurzburg zweifle ich nicht daß die Prinzipien der Behandlung richtig sind Die große Schwierigkeit liegt aber in der Durchfuhrung vor allem als Dauerdiat In Deutschland gelingt das nur in ganz seltenen Fallen wie Umber v Noorden u a schon mit Recht hervorgehoben haben und auch hier fast nur in Krankenhausern Die Schweden sind an ganz andere Fettmengen gewohnt als die Deutschen und ein Anblick von 12 Diabetikern von denen jeder mit Behagen zum 2 Fruhstuck Gurkenscheiben mit dickstem Butteraufstrich verzehrte wie ich es in einem Saale der Petrénschen Klinik sah ware in einer deutschen Klinik undenkbar Aus wirtschaftlichen Grunden schon allein kommen diese extrem fettreichen Regime heute in der Insulinara kaum noch in Betracht Auch in Schweden und Amerika haben sie nur noch wenige Anhanger Ich verwende sie hochstens noch in den sehr seltenen Fallen in denen eine besondere Fettfreudigkeit und vertraglichkeit besteht und die Kranken um jeden Preis Insulininjektionen vermeiden wollen

3 Besondere Kohlenhydratkuren Entsprechend den schon erwahnten Paradoxien in der Diattherapie des D m folgt der Besprechung der kohlenhydratarmen Regime die Darstellung der bewußt kohlenhydratreichen und auch diese stehen untereinander z T in starkem Gegensatz vor allem hinsichtlich der Frage des Eiweißgehaltes

4 Die Haferkur (v Noorden) und verwandte Kuren Diesen Kuren ist gemeinsam daß sie wegen ihrer Einformigkeit nicht als Dauerkost in Betracht kommen sondern immer nur fur einzelne Tage hochstens 1—2 Wochen

An erster Stelle ist die von v Noorden 1902 empfohlene Haferkur zu nennen Sie hat seinerzeit großes Aufsehen erregt und eine große Literatur ins Leben gerufen Sie enthalt 150—180 g Hafermehl (trocken) oder besser noch Hafergrutze Dem gekochten Hafer wird die gleiche Menge Fett (150—180 g in Form von Butter) zugefuhrt evtl auch nur $^1/_2$—$^2/_3$ davon Salz muß man wegen der Ödemgefahr vermeiden Als Zusatze kommen von Gemusen hochstens kleine Mengen von Salat (mit Essig und Öl) in Betracht evtl bei haufiger Wiederholung 2—3 Eidotter im ubrigen ist animalisches Eiweiß streng verboten 1—2 hochstens 3—4 Hafertage mussen von je 1—2 Gemusetagen bzw strengen Tagen umrahmt werden da ihre

Wirksamkeit dadurch sehr wesentlich erhoht der volle Erfolg vielfach nur durch sie herbeigefuhrt wird Folgende Tab 99 von v NOORDEN die in der Literatur eine gewisse Beruhmtheit erlangt hat demonstriert am besten die Wirkung des Hafers in einem gunstig gelegenen Falle der gleichzeitig die Anordnung der Tage zeigt.

Die starkste Wirkung hat demnach der Hafer auf die Acidose die gemessen am Aceton nach 4 Hafertagen von 1 9 auf 0 6 g abfallt Die Glykosurie steigt zunachst an und sinkt erst allmahlich vor allem unter dem Einfluß der eingeschobenen Gemusetage Wahrend diese antiglykosurische Wirkung sehr oft fehlt und manchmal zumal bei schweren vorbehandelten Fallen in das Gegenteil umschlagt wird der gunstige Einfluß auf die Acidose nur relativ selten vermißt Dementsprechend eignete sich die Haferkur vor allem zur Bekampfung der Acidose und v NOORDEN u ISAAC schreiben mit Recht daß sie sich bis zum Beginn der Insulinperiode als hochbewertetes Rustzeug in der Behandlung mittelschwerer und schwerer Falle durchgesetzt hat Heute ist sie naturlich in die zweite Linie

Tabelle 99 *Die gunstige Wirkung von Hafer auf Glykosurie und Acidose (nach* VON NOORDEN)

	Z k g	Aceto g	Eisen hl ld kt n	Amm ni k g
1 Tag strenge D at	50 4	2 1	+ +	3 2
	48 3	2 4	+ +	3 8
3	58 9	3 1	+ +	4 3
4 Gemusetag	8 2	2 1	+ +	9
5	20 3	1 9	+ +	8
6 Hafer 2 0 g	38 3	1 9	+ +	2 4
250 g	40 3	1 3	+	1 6
8 250 g	30 0	0 9	+	1 5
9 50 g	20 1	0 6	+	1 1
10 Gemusetag	8 0	0 8	+	1 3
11	0 3	1 ?	+	1 8
1 Hafer 50 g	18 3	0 5	—	0 9
13 50 g	5 6	0 1	—	0 9
14 2 0 g	0	0 0	—	1 0
15 Gemusetag	0	0 1	—	0 8
16	0	0 1	—	0 8
17 strenge D at	0	0 15	—	0 7
18 u 0 g Brot	0	0 15	—	1 0
19 0 g	0	0 1	—	0 9
0 0 g	0	0 13	—	0 8

gedrangt aber gerade in Verbindung mit dem Insulin hilft sie eine hartnackige Acidose oft wirksam bekampfen Daruber hinaus wirkt sie gunstig bei darmempfindlichen Diabetikern bei denen v NOORDEN zuerst die gunstigen Eigenschaften des Hafers uberhaupt entdeckte Fur leichte Falle kommt die Kur außer bei Darmstorungen nicht in Betracht das entspricht auch v NOORDENS eigenem Rate

Über die Ursache der gunstigen Wirkungen des Hafers ist viel diskutiert worden ohne daß man zur Klarheit gekommen ist Eine spezifische Wirkung ist unwahrscheinlich Wesentlich ist wohl die langsame Aufspaltung im Darm und vor allem die Zweckmaßigkeit der Anlage der Kur im ganzen die Vermeidung der Peizwirkung von gleichzeitig gegebenem animalischem Eiweiß (Fleisch) und vor allem die einrahmenden Gemusetage mit ihrer besonderen Entlastung des Kohlenhydrathaushaltes

Analog der Haferkur sind noch andere einseitige Kohlenhydratkuren angegeben worden z T schon vor ihr So empfahl E v DURING schon 1868 eine sog Reiskur die allerdings neben 80—120 g Reis auch Grieß Graupen Hafergrutze

vorsah so daß sie eigentlich schon als ein Vorlaufer der gleich noch zu besprechenden gemischten Amylacenkur von FALTA anzusehen ist sich aber von dieser prinzipiell durch relativ hohen Eiweißgehalt (250 g) unterscheidet Sie ist dagegen relativ fett und calorienarm

MOSSE empfahl eine Kartoffelkur (bis zu 1500 g/Tag) da die Kartoffeln wegen ihres großen Volumens bei angenehmem Geschmack stark sattigend wirken Sie hat wenig Anhanger gefunden Schließlich seien noch sog Milchkuren die nach einigen Vorlaufern zuerst KÜLZ spater vor allem WINTERNITZ STRASSER empfahlen erwahnt Sie sind in Mengen von 1—2 Liter eine Unterernahrungskur und wie diese zu bewerten besonders geeignet bei Fettleibigen Magendarmkranken und Herzinsuffizienzen manchmal auch in den ersten Tagen nach erfolgreich bekampftem Koma Milchkuren mit großen Mengen (2—3 Liter) und entsprechend hohem Calorien und Kohlenhydratgehalt haben nach den reichen Erfahrungen von v NOORDEN u ISAAC keinen Vorteil vor gemischter Kost schadigen dagegen meist auf die Dauer die Zuckertoleranz Ich selbst habe sie nie angewandt

5 Kohlenhydratkuren als Dauerkost Die bisher besprochenen Kohlenhydratkuren waren von ihren Autoren meist von vornherein in praxi wegen ihrer mehr oder weniger starken Einseitigkeit als vorubergehendes Regime gedacht eingeschoben in die initiale Behandlung vereinzelt auch in die Dauerkost Daruber hinaus gibt es aber auch Kohlenhydratkuren die von vornherein mit dem Anspruch von Dauerregimen auftraten Nur zwei davon haben großere Bedeutung erlangt die Mehlfruchtekur von W FALTA und die protein und kohlenhydratreiche Magerkost von PORGES u ADLERSBERG

6 Die Mehlfruchtekur von W FALTA Diese Behandlungsart stellt in gewissem Sinne eine Fortfuhrung und Erweiterung der einseitigen Kohlenhydratkuren vor indem sie eine Kombination der wichtigsten Cerealien (Brot Weizenmehl Hafermehl Reis Grieß Kartoffeln usw) darstellt Ihr Charakteristikum besteht aber in ihrem sehr niedrigen Eiweißgehalt insbesondere in der Fernhaltung von animalischem Eiweiß in Form von Fleisch wahrend Eier und Rahm in kleinen Mengen gestattet werden Ahnlich wie bei PETRÉN wenn auch nicht in so rigoroser Form wird das animalische Eiweiß wegen seiner Reizwirkung hinsichtlich Glykosurie und Acidose aus dem Diatzettel verbannt

Die verschiedenen Kohlenhydrate werden teils als Suppenkuren teils als Mehlspeisekost teils als Mehlfruchte Gemusekost oder auch als Mehlfruchte Gemuse Rahm Obstkost gegeben Dazwischen sind meist noch 3 Tage Gemusetage eingeschoben Hin und wieder mußten auch Konzessionen an das Fleischbedurfnis der Kranken in Gestalt von Tagen mit Fleischzulagen gemacht werden Bezuglich der z T etwas komplizierten Vorschriften und der theoretischen Grundlagen sei auf die ausfuhrliche Monographie von FALTA verwiesen

Die Dauer der Kur wird auf mindestens 8—10 Tage bemessen Bei so kurzer Anwendung kann man kaum noch von einer Dauerkost sprechen In vielen anderen Fallen wird aber die Kur uber Wochen und Monate ausgedehnt besonders in den ganz schweren Fallen Hierfur eignet sie sich allerdings wegen ihrer Eiweißarmut und ihrer gewissen Eintonigkeit weit weniger

Indiziert ist sie nach FALTA bei Zuckerkrankheit jeden Grades auch in leichten Fallen da der niedrige Eiweißgehalt die Kohlenhydrattoleranz auch da erhohen soll

Die Erfolge hinsichtlich der Acidose sind zweifellos recht gut hinsichtlich der Glykosurie allerdings weit weniger befriedigend Mit dem Einzug des Insulins

hat die Amylacenkur sehr erheblich an Bedeutung verloren und kommt wohl nur noch fur einige Tage hochstens eine Woche in Betracht

Fur leichte Falle scheint sie mir uberflussig da eine Überlegenheit gegenuber dem gewohnlichen Verfahren nicht erwiesen ist und die Einformigkeit und Eiweiß armut als Hindernis im Wege stehen

7 **Das Regime von Porges und Adlersberg** Porges u Adlersberg in Wien und unabhangig von ihnen etwas spater in Amerika Sansum u Geyelin haben ein Vorgehen empfohlen das damals vollig revolutionar wirkte da es auf der ganzen Linie die Kostzusammensetzung verlangte die bisher als verpont galt moglichst viel Kohlenhydrate und Eiweiß und moglichst wenig Fett Ausgangs punkt fur Adlersberg u Porges war die schon langer bekannte von ihnen in vielfaltigen Versuchen beim gesunden und kranken Menschen neu bekraftigte Tatsache daß eine kohlenhydratfreie bzw fettreiche Kost die Kohlenhydrat toleranz herabsetzt eine kohlenhydratreiche Kost sie steigert Es wird dies auf den Antagonismus zwischen Glykogen und Fettleber zuruckgefuhrt Dem entsprechend wird fur den Zuckerkranken so viel Kohlenhydrat gefordert als die Rucksicht auf die Hyperglykamie und Glykosurie zulaßt Fett nur in Mengen von hochstens 50 g der Rest des Nahrungsbedarfs soll durch Eiweiß gedeckt werden (100—150 g) weil Porges u Adlersberg weder die glykosurische noch die ketogene Wirkung der Eiweißkorper als bewiesen ansehen Bei diesem Regime wird eine gewisse Glykosurie und oft eine erhebliche Hyperglykamie in Kauf genommen und fur unwesentlich gehalten da sie meist bei Fortsetzung der Diat die durchaus als Dauerdiat gemeint ist verschwinden soll

Es werden zwei verschiedene Diatformen angegeben eine ohne Insulin fur leichte Falle (120—150 g Eiweiß 20—30 g Fett Kohlenhydrate bis zur Grenze einer star keren Glykosurie) eine zweite mit Insulin fur schwere Falle (60—80 g Eiweiß moglichst wenig Fett Kohlenhydrate bis zur Deckung des Calorienbedarfs dabei so viel Insulin wie zur Unterdruckung der Glykosurie notig ist) Fur uber und unter ernahrte Kranke mussen gewisse Korrekturen nach unten oder oben angebracht werden Unter diesem Regime wurde angeblich in allen Fallen auch dort wo andere Verfahren versagten eine Besserung der Toleranz erzielt Noch radikaler geht Sansum vor indem er 300 g Kohlenhydrat und mehr bis zum normalen Gehalt der Nahrung empfiehlt und so viel Insulin gibt bis deren Wirkung auf Glykamie und Glykosurie beseitigt ist Die Durchsicht der mitgeteilten 119 Falle von Porges u Adlersberg zeigt auch zweifellos manche gute Erfolge wahrend andere Resul tate weniger uberzeugend sind Eine sichere generelle Überlegenheit gegenuber anderen Verfahren kann ich nicht erblicken im Gegenteil selbst in leichten Fallen dauert es oft außerordentlich lange bis die Glykosurie und Hyperglykamie beseitigt sind auch scheint es mir bedenklich eine maßige Glykosurie und eine oft recht betrachtliche Hyperglykamie als eine quantite negligeable zu betrachten Auch die theoretischen Grundlagen der Kost scheinen mir in manchen Punkten anfechtbar Insbesondere ist es nicht richtig daß die Kohlenhydrattoleranz quasi eine Funktion des Glykogengehaltes der Leber ist Das gilt nur fur einen sehr niedrigen Wert nicht aber fur Werte von 1—2 % und daruber hinaus Erst recht unbewiesen und geradezu gefahrlich scheint mir die Hypothese daß das Wesen des Diabetes in einer primaren Innervationsstorung liege und daß die Übungs therapie die vermehrte Beanspruchung des Organs die einzig angezeigte Be handlung sei

Auf der anderen Seite liegen die Vorteile fur den Patienten auf der Hand die meist schwer entbehrten Kohlenhydrate und Eiweißstoffe vor allem das Fleisch

kann er wieder in erheblicher Menge essen Was diese kohlenhydratreiche Therapie leistet kann naturlich nicht durch theoretische Erwagungen sondern nur durch praktische Erfahrungen festgestellt werden Der revolutionare Charakter einer Therapie darf niemals der Grund sein sich mit ihr nicht zu beschaftigen

Über großere langer dauernde Erfahrungen mit einem kohlenhydratreichen wenn auch nicht gerade extrem fettarmen Regime bei 1005 Kranken uber 7 Jahre verfugen nur Sansum u Mitarb Die Durchschnittsmengen bei Jugendlichen betrugen an Kh 228 g an Eiweiß 70 g an Fett 104 g mit 45—80 Cal pro kg und 63 E Insulin Bei Erwachsenen waren die Durchschnittszahlen auf der ganzen Linie etwas niedriger 178 g Kh 65 g Eiweiß 71 g Fett ohne Insulin 204 g Kh 71 g Eiweiß 91 g Fett und 30 Cal pro kg bei 45 E Insulin Die gunstigsten Resultate zeigten sich bei Kindern bei denen nach und nach die Insulinmenge auf die Halfte herabgesetzt werden konnte Im Gegensatz zu Porges u Adlersberg wurde stets auf Normoglykamie und Aglykosurie geachtet In 60% wurde eine sichere Toleranzverbesserung erzielt Die meisten Kranken besonders die Kinder berichteten uber eine Besserung des Allgemeinbefindens und eine Erleichterung vom Druck des Diatzwanges

Die geschilderten damals revolutionar wirkenden Verfahren haben in allen Landern zu umfassenden Nachprufungen und Diskussionen gefuhrt die auch heute noch nicht verstummt sind wenn sie sich auch nicht mehr auf die geschilderten Verfahren im Einzelnen sondern ganz allgemein auf eine sehr Kh reiche und fettarme Kost beziehen [Umfass Darstellung bei E Grafe spater Busset Labbe Lamanti Lauritzen Burger (Stellung der deutschen Internisten und Padiater) sowie zuletzt die Diskussionen des deutschen Insulinkomitees (1949 50)]

Ganz allgemein uberwog die Ansicht daß die niedrigen Kh Zufuhren von fruher 100—150 g auf 200—250 g erhoht werden mussen aber hochstens ausnahmsweise bei Schwerarbeitern daruber hinaus

Hinsichtlich des Eiweiß mit 1—1½ g pro kg Sollgewicht war man sich einig

Hinsichtlich des Fettes gehen die Meinungen noch sehr auseinander In diesem Zusammenhang sei erwahnt daß bei den Schwierigkeiten der Eiweiß und Fettversorgung in den letzten Kriegs und Nachkriegsjahren 1941—47 manche Autoren wie Nonnenbruch Feuchtinger Falta Katsch Bertram u a aus der Not eine Tugend machten indem sie enorm großen Kh Mengen von 300—400 g das Wort redeten und z T sogar die zulassigen Extrazulagen an Eiweiß und Fett fur Diabetiker als uberflussig erklarten Feuchtinger ging sogar so weit die damalige Markenkost als die Idealkost fur Zuckerkranke zu proklamieren Umber u Grafe haben sich damals mit aller Scharfe gegen solche verhangnisvollen Bestrebungen gewandt

Grafe u Tropp konnten zeigen daß bei Mengen uber 300 Kh selbst unter vollstandigem Insulinschutz manchmal sehr deutliche Verschlechterungen der Kh Toleranz sich einstellen Niemand hatte Erfahrungen wie solche Regime sich auf die Dauer auswirken In Übereinstimmung mit meinen Untersuchungen mit Tropp stellten meine damaligen Mitarb Oberdisse u Beuel bei 233 genau kontrollierten Kranken unserer Diabetikerfursorge fest daß bereits bei 250 g Kh in den Jahren 1940—1943 eine deutliche Verschlechterung der Stoffwechsellage besonders bei leichten und mittelschweren Kranken gegenuber 1938—1940 mit 220 g eingetreten war

Glucklicherweise haben die geschilderten Auswuchse der diabetischen Therapie bei Zuckerkranken heute unter wieder normalen Ernahrungsverhaltnissen nur noch ein historisches Interesse wenn sie auch noch in dem Merkblatt des Insulinkomitees von Bertram mit seinem Eintreten fur 250—350 g Kh einen gewissen

Nachklang besitzen. Ein Gutes haben sie immerhin gehabt: Sie haben gezeigt, daß die früher abnorm niedrigen Kh-Zufuhren ohne Schaden auf 200—250 g erhöht werden können, sofern für eine völlige Kompensation des Kh-Stoffwechsels Sorge getragen wird.

8. **Die sogenannte freie oder liberale (JOHN) Kost bei Erwachsenen.** Die guten Erfahrungen mit Kh-reicher Kost bei Kindern veranlaßten 1933 STOLTE, den letzten noch möglichen Schritt in dieser Richtung zu gehen, nämlich dem Kinde selbst die Bemessung der Kh-Menge zu überlassen. Das bedeutet, daß es davon so viel essen darf, wie es mag, selbst Zucker, der allerdings später etwas eingeschränkt wurde. Zur Kontrollierung des Kh-Haushaltes wird Insulin gegeben, wobei es sich natürlich nicht vermeiden läßt, daß zeitweise oder immer Hyperglykämie und Glykosurie bestehen, was aber nicht weiter tragisch genommen wird. STOLTE begründet sein Vorgehen mit dem zweifellos größeren Kh-Bedarf für den Körperaufbau von Kindern, dem körperlich und seelisch lästigen Zwang einer an Kh stark eingeschränkten Diät sowie die guten Entwicklungen der Kinder und ihrem meist guten Allgemeinbefinden.

Wenn die Behandlung wirklich gewissenhaft durchgeführt werden soll, was im häuslichen Milieu praktisch fast unmöglich ist, so stellt sie *enorme Anforderungen* an die Betreuer der Kinder (3mal täglich Insulininjektionen und 3mal täglich Urinkontrollen). Alle theoretischen Bedenken, vor allem hinsichtlich der infolge wechselnder Nahrungsaufnahme schwer richtig zu bemessenden Insulinmenge, scheinen in praxi kaum ins Gewicht zu fallen, so daß die anfangs sehr große Skepsis gegenüber diesem revolutionär wirkenden Verfahren nach und nach in manchen Kreisen der Kinderärzte weitgehend verschwand. Eine weitgehende Ablehnung erfolgte durch ERNST MÜLLER aus der POMINGERschen Klinik sowie neuerdings (1954) durch G. ENGLESON, Lund. Bei einer Rundfrage, die M. BÜRGER für sein Diabetesreferat auf dem Wiesbadener Kongreß für innere Medizin 1937 anstellte, traten von 27 deutschen Pädiatern 12 für freie Kost ein. Heute dürften es wohl mehr sein.

In letzter Zeit ist vor allem WEISE aus der DE RUDDERschen Klinik sehr warm für diese Behandlungsmethode eingetreten.

Im Auslande sind die Stimmen noch sehr geteilt. In den angelsächsischen Ländern überwiegen die ablehnenden Stimmen, unter denen besonders die von JOSLIN u. Mitarb. sehr ins Gewicht fällt. JOSLIN äußerte dazu einmal mündlich, es käme ihm bei der freien Kost vor, als wenn ein Mensch sich von der Höhe eines Wolkenkratzers in die Tiefe stürzt und wenn er in der Höhe des 10. Stockwerks angekommen ist, ausruft: „Bisher hat es noch gut gegangen", mit anderen Worten: niemand weiß, wie dies Regime sich auf die Dauer, vor allem hinsichtlich der verhängnisvollen Spätkomplikationen auswirkt. Das kann erst nach mindestens 10jähriger Dauer der Behandlung beurteilt werden.

Auch CONSTAM lehnt die freie Kost ab. RODRIQUES berichtet über auffallend starke Neigung des Kindes zu Ödemen und Hepatomegalie bei freier Kost. Aus Skandinavien haben vor allem LARSEN, LICHTENSTEIN u. Mitarb. (1945 und 1952) an Hand eines sehr großen lange beobachteten Materials über sehr günstige Erfolge berichtet. In 247 Fällen mit freier Kost und Protaminzinkinsulin behandelten diabetischen Kindern mit 15—20jähriger Dauer des Leidens betrugen die Mortalität 6,9%, die proliferierenden Retinitis 12,1, die Gefäßverkalkungen 14,3%. Ich selbst verfüge über keine eigenen genügenden Erfahrungen, habe aber aus der Literatur den Eindruck gewonnen, daß die Methode wegen ihrer zweifellos großen Vorteile wohl wert ist, noch weiter ausprobiert zu werden.

Wie steht es nun mit der sog. *freien Kost beim Erwachsenen?* Obwohl bei diesen die Verhältnisse in vieler Beziehung andere sind, lag doch angesichts der guten Resultate bei Kindern der Gedanke nahe, auch hier die sog. freie Kost zur Anwendung zu bringen. KESTERMANN, BRENTANO u. Mitarb. sowie ERKELENTZ setzten ihn vorsichtig in die Tat um, und zwar als eine periodische Kur, nicht als eine Dauerkost. BRENTANO mästete unter Insulinschutz seine Zuckerkranken 10—14 Tage mit so viel Kh (außer Zucker), wie die Kranken essen wollten. Dann aber wurde wieder auf 120—150 g hinuntergegangen. Auf Hyperglykämie und Glykosurie wurde keine Rücksicht genommen.

In einigen Fällen besserte sich anfangs die Stoffwechsellage, um sich dann allerdings wieder zu verschlechtern und einer neuen Periode mit freier Kost Platz zu machen.

BRENTANO u. seinen Mitarb. v. KAISER u. KRAUSE kam es schließlich nur noch auf eine möglichst hohe Kh-Bilanz an. Hyperglykämie und Glykosurie wurden ihnen immer gleichgültiger. Die Berechtigung dazu suchten sie an einem kleinen, nur vier Jahre beobachteten poliklinischen Krankengut zu beweisen, ohne zu bedenken, daß viele leichte Zuckerkranke längere Zeit ungestraft ihr Leiden weitgehend ignorieren können. Auch die Tatsache, daß 47% ihrer Kranken in der relativ kurzen Zeit Komplikationen der verschiedensten Art aufwiesen, brachten ihnen anscheinend keinen Zweifel an der Richtigkeit ihres Vorgehens.

Auch ERKELENTZ ging periodisch vor. Er begann mit zwei Milchtagen und ging dann zu einer Standardkost mit 1—2 g Kh und der gleichen Menge Eiweiß pro kg, 70 g Fett und 1500 Cal. über. Auf eine Beseitigung der Glykosurie, wenn nötig mit Insulin, wird Wert gelegt. Es schließt sich dann gegebenenfalls auch unter Insulinschutz eine Periode mit freier Kost an, wobei sich in der Regel eine Stabilisierung nach Sättigung des Kh-Bedürfnisses (bis 400 g) ergab, daß schließlich eine Dauerkost auf 150—200 g Kh eintrat, die dann der Dauerkost zugrunde gelegt werden.

In Amerika ist vor allem und fast alleinstehend JOHN (Cleveland) warm für freie Kost auch beim Erwachsenen eingetreten. Er verfügt in der 1. Serie über 48 Kranke mit 10jähriger Beobachtung. Sie konnten Kh ad libitum essen und bekamen täglich eine Injektion von Insulin oder Mischinsulin. Die meist unvermeidliche Glykosurie wurde in Kauf genommen, da JOHN im Gegensatz zur herrschenden Ansicht eine Hyperglykämie als harmlos ansieht. Zur Begründung dieser abweichenden Meinung sei auf seine Stellungnahme in SOSKINS „Progress of clinical endocrinology" verwiesen. Eine Diskussion mit seinen meist abgelehnten Argumenten scheint mir an dieser Stelle überflüssig.

Wenn auch im Krankengute von TOLSTOI mit freier Kost bei Erwachsenen die Komplikationen nicht häufiger und schwerer waren als bei totaler Behandlung des D. m., so ist doch das Material viel zu klein und die Beobachtungszeit im Hinblick auf die Spätkomplikationen zu kurz. Die Ablehnung der freien Kost durch JOSLIN u. Mitarb. gilt nicht nur für Kinder, sondern erst recht für Erwachsene. Auch sonst stehen JOHN u. TOLSTOI ziemlich isoliert da. Nur GUEST, FORSYTH u. Mitarb. sowie einige andere weniger bekannte Autoren sind ihnen gefolgt. Neuerdings (1952) teilte JOHN günstige Erfahrungen bei 7 Diabetikern mit 14—37jährigem Bestehen der Krankheit mit. Bei freier Kost dauerte die Hyperglykämie mehrere Jahre. Bei 3 konnte das Insulin reduziert werden, bei 2 blieb es konstant, bei 2 mußte es etwas erhöht werden. In der Schweiz hat kürzlich R. CONSTAM sich gegen die freie Kost gewandt, da er oft progressive Verschlechterungen sah. Er wendet sie zwangsweise nur da an, wo die geistigen Kräfte und die ökonomischen Verhältnisse die Durchführung einer anderen Diättherapie nicht ermöglichen oder absichtlich bei alten Leuten, deren Krankheit erst jenseits der siebziger Jahre auftritt.

Zusammenfassend läßt sich hinsichtlich der freien Kost nach dem heutigen Stand der Dinge wohl sagen daß man berechtigt ist sie bei Kindern noch weiter auszuprobieren daß aber vor einer Verwendung bei Erwachsenen besonders in der allgemeinen Praxis gewarnt werden muß

δδ) Die Verwendung anderer Zuckerarten als Glucose (Fructose Galaktose Pentose)

In den letzten Jahren werden in zunehmendem Maße auch andere Zuckerarten als Glucose bei Diabetikern verwandt Es sind dies Fructose Galaktose und Pentosen

Was zunächst die *Fructose* (Lävulose) betrifft so haben schon Bouchardat (Z) Külz (Z) Minkowski (Z) u a festgestellt daß sie beim Diabetiker günstiger wirkt als die rechtsdrehende Glucose

Wir wissen heute vor allem durch die Untersuchungen von Leuthardt u Mitarb daß die Lävulose auf einem anderen auch für den Zuckerkranken gangbaren Wege in der Leber abgebaut wird als die Glucose und zwar durch das Ferment Fructokinase (Näheres darüber im theoretischen Teil des Kh Stoffwechsels S 535)

C v Noorden u Isaac (Z) gaben bei drohendem Koma oder im Koma selbst schon vor der Entdeckung des Insulins mit einem gewissen Erfolge 80—100 g Lävulose in Limonade oder parenteral intravenös als 7%ige Lösung

Joslin u Mitarb (Z) sahen selbst bei schweren Zuckerkranken eine gute Ausnutzung die bei Mengen von 1 5 g pro kg bis zu 88% betrug

Stuhlfauth beschäftigte sich in mehreren Arbeiten (1951—1952) mit dem günstigen Einfluß der Fructose bei Gesunden und Kranken (vgl auch Lasch u Mitarb)

Plancherd u Moeschlin fanden daß bei mittleren Gaben von Lävulose von Zuckerkranken nur 2% wieder ausgeschieden wurden Der Insulinbedarf erhöhte sich dabei nicht konnte sogar manchmal herabgesetzt werden

J Hiller (unter Jahn) veröffentlichte kürzlich vergleichende systematische Untersuchungen über die Verwendung von Glucose bzw Fructose bei Diabetikern und Gesunden (vgl auch E Hiller u Strauss sowie Miller u Mitarb) In der Lävulosegruppe stieg bei Belastungen mit 60—140 g die Glucosurie erheblich später und in geringerem Maße als in der Glucosegruppe bei 60—140 g Glucose Bei 50—90 g blieb sie überhaupt aus Besonders günstig wurde die Acidose beeinflußt Hiller folgert aus seinen Arbeiten daß sich die Lävuloseverwertung des Diabetikers von der des Gesunden nicht unterscheidet Eine Eiweißersparnis wurde durch Elman u a festgestellt Nur Smith Bealland Frost kamen bei einem Vergleich von intravenösen Gaben von Invertzucker und Glucose bei Normalen zu einem entgegengesetzten Resultate

Die Deutsche Lävulosangesellschaft (Boehringer & Söhne Mannheim) bringt sehr wohlschmeckende Fructosepräparate (Lavoral Lavosan) in den Handel welche in Mengen von 50—80 g Lävulose in mehrfachen Dosen verteilt über einen Tag von den meisten Diabetikern ohne Schaden genossen werden können Auch die oft günstige Wirkung des Honigs (Baumgarten Koch Wennig u a) ist wahrscheinlich durch den hohen Fructosegehalt bedingt

Als weiterer Zucker sei erwähnt das *Inulin* aus dem bei der Hydrolyse Fructose entsteht Es ist vor allem in der Erdartischocke (Topinambur) erhalten Die gute Verwendung beim Diabetiker (Anstieg des respiratorischen Quotienten) wie en Carpenter u Poot nach

Neuerdings ist Kupper Sonnenberg wieder warm für Topinambur wegen seiner günstigen Wirkungen eingetreten aber der fade Geschmack dieser Knolle steht einer weiten Verbreitung im Wege

Auch die Galaktose früher abgelehnt wird neuerdings wieder von verschiedenen Seiten (KOSTERLITZ u WEDLER DEUEL u a) empfohlen In Mengen von mehrfach täglich 10—20 g gegeben machen sie kaum Glucosurie und Hyperglykämie und wirken antiketogen und eiweißsparend

Schließlich seien noch die *Pentosen* erwähnt 1892 verwandte EBSTEIN sie zu erst bei Diabetikern mit anscheinend günstigem Erfolge aber die Nachprüfungen fielen so widersprechend aus daß dieser fünfgliedrige Zucker in Vergessenheit geriet Erst 40 Jahre später nahmen GRAFE u REINWEIN mit der Xylose wieder neue Versuche auf Sie erbrachten den Nachweis daß dieser sehr wohl chmeckende süße Zucker im intermediären Stoffwechsel des Diabetikers sehr gut verwertet wird daß er weder Glucosurie noch Blutzuckersteigerung macht so daß er in Mengen von 30—50 g/Tag von Zuckerkranken jeder Art bedenkenlos genommen werden kann Größere Dosen empfehlen sich nicht da sie oft Durchfälle machen Ein Nachteil ist daß sowohl beim Normalen als auch beim Diabetiker etwa 30 bis 40% der Pentose im Harn wieder ausgeschieden werden so daß hier leicht eine Verwechslung mit Glucose entsteht FREY u DELIUS (unter HEILMEYER) in einem Gutachten LOOS an der JORESschen Klinik sowie kürzlich (1956) F WENNIG haben unsere Angaben in vollem Umfange bestätigt Die Nahrmittelfabrik von Oetker in Bielefeld und die Carbo Werke in Lübeck (letztere unter dem Namen Losan Diabetikerzucker) bringen wohlschmeckende Xylose in den Handel

ee) Die Darreichung besonderer Kohlenhydrate und Kohlenhydratabkömmlinge (Anhydrozucker Sionon Oxanthin)

Unter dieser Rubrik seien eine Reihe von therapeutischen Bestrebungen zusammengefaßt die nicht die Absicht haben besondere Diätkuren zu verordnen sondern Kohlenhydrate und kohlenhydratartige Substanzen ausfindig zu machen die den Zuckerhaushalt des Diabetikers nicht belasten und so als Ersatzmittel für die gewöhnlichen ungünstig wirkenden Kohlenhydrate dienen können Sie eignen sich im allgemeinen sowohl für kurzfristige wie für langdauernde Verwendung Seit der Entdeckung des Insulins haben sie allerdings weitgehend ihre Bedeutung verloren

Von der durch gewisse Versuche von BAUMGARTEN nahegelegten Erwägung ausgehend daß bei der guten Oxydationsfähigkeit des diabetischen Organismus im allgemeinen vielleicht schon geringfügige physikalische und chemische Umwandlungen des Zuckers genügen um Glykose für den Zuckerkranken assimilierbar zu machen erhitzte GRAFE 1914 Zucker über seinen Schmelzpunkt und stellte dabei fest daß dieser karamelisierte Zucker die Glykosurie gar nicht oder fast gar nicht steigert und die Acidose oft günstig beeinflußt Der Zucker muß dabei natürlich bis zum Verschwinden der Gärung umgewandelt werden Ein ausgezeichnetes wohlschmeckendes Karamelpräparat die Karamose von E Merck steht heute wegen der teuren Herstellungskosten leider nicht mehr zur Verfügung Doch ist die Herstellung auch in der Küche ohne Schwierigkeit möglich 50—100 g Karamel evtl auch mehr werden auch vom schweren Diabetiker fast ausnahmslos gut assimiliert Alle Nachuntersucher kamen im Prinzip zum gleichen Ergebnis Die Untersuchungen über die Natur dieser Substanzen und den Mechanismus ihrer Wirkung führten GRAFE u KERB zur Feststellung daß die Träger dieser merkwürdigen Eigenschaften innere Anhydride des Zuckers sog Glykosane sind vor allem α Glykosan und Lävoglykosan nebst ihren Polymerisationsprodukten Damit war gleichzeitig der Weg zu einer Anhydrokohlenhydrattherapie mit reinen Substanzen gegeben PICTET u Mitarb sowie KERB haben für die

Reindarstellung auch technisch brauchbare Verfahren angegeben So sind verschiedene Anhydrozucker unter dem Namen Mellitose Saccharosan Salabrose usw in den Handel gekommen Seit dem zweiten Weltkriege werden sie allerdings noch nicht wieder hergestellt Am meisten Verbreitung hatte die Salabrose gefunden ein nach dem Verfahren von KERP hergestelltes Polymerisationsprodukt von α Glykosan dem Anhydrotraubenzucker Es wird als Tetraglykosan bezeichnet enthalt aber wie Untersuchungen von Dr PETERS an unserer Klinik zeigten daneben auch andere Polymerisationsprodukte vor allem das Diglucosan das am besten resorbiert wird und die günstigsten Eigenschaften entfaltet Je höher die Polymerisationsprodukte um so ungünstiger die Resorption Die Salabrose wird nur zu 40—50 % resorbiert

Die günstigen Wirkungen dieser Anhydrozucker wurden allgemein anerkannt (so von KLEMPERER UMBER v NOORDEN NOTHMANN u KUHNAU KERB u SCHILLING NONNENBRUCH GRAFE [Lit bei E GRAFE (6)] u a) v NOORDEN riet Salabrose in größeren Mengen nur in leichten Fällen zu geben da er bei schweren Fällen vereinzelt bei längerer Darreichung Wiederanstieg der Glykosurie und Acidose sah Die verwandten Mengen betragen 50—100 g manchmal auch mehr Salabrose kam meist als Schokolade in den Handel wobei natürlich der Kohlenhydratgehalt des als Bindemittel benutzten Kakao (bei Puderkakao 10 6%) in Rechnung gestellt werden muß

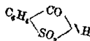
Ähnlich wie der Zucker wenn auch leider nicht so weitgehend können auch die Polysaccharide der Cerealien (Brot Kartoffeln Reis Grieß Hafer u s w) durch intensiven Röstprozeß für den Diabetiker nutzbar gemacht werden (E GRAFE MAHLER u RASTEPNY v NOORDEN u ISAAC u a [Lit bei E GRAFE (4 5)] u GOTTSCHALK bestätigt das Die Firma Theinhardt Cannstatt brachte früher einen genügend gerösteten und doch schmackhaften Toast in den Handel doch empfiehlt es sich in jedem Einzelfalle besonders bei Schwerkranken die Bekömmlichkeit vor der Verordnung genau auszuprobieren

Unter dem Namen *Sionon* wurde ein anderes Zuckerderivat ein Zuckeralkohol (das d Sorbit) einer Anregung THANNHAUSER folgend von den I G Farbwerken Ludwigshafen hergestellt Es ist auch jetzt wieder erhältlich am zweckmäßigsten in Form der sehr wohlschmeckenden Sionon-schokolade der Frankoniawerke Würzburg Die Substanz schmeckt angenehm süß und ist calorisch hochwertig (3 90 Cal pro 1 g) Sie wird gern genommen nur bei einmaligen großen Gaben (über 100 g) können dyspeptische Beschwerden auftreten die durch Verteilung über den ganzen Tag sich vermeiden lassen Die gewöhnliche Dosis ist nach unseren Erfahrungen an 47 Patienten (Dr REINWEIN) 50—70 g Ein kleiner Teil wird wieder im Harn ausgeschieden Glykosurie und Blutzucker werden auch bei längerer Darreichung nicht nennenswert beeinflußt nur DONHOFFERS fanden deutlichere Hyperglykämien Der Anstieg des respiratorischen Quotienten und die Möglichkeit hypoglykämische Symptome zu beseitigen spricht für eine Oxydation im Organismus Leider fehlt eine sichere antiketogene Wirkung Abgesehen von diesem letzteren Mangel lauten die Prüfungen des Sionons günstig so daß hier zweifellos ein sehr zweckmäßiges Süß und Zuckerersatzmittel vorliegt

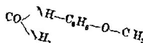
Einen anderen Weg der Kohlenhydratersatztherapie schlug ISAAC ein Er wählte auf Empfehlung von E FISCHER eine Triose einen dreigliedrigen Zucker das Dioxyaceton mit der Formel $CH_2OH—CO—CH_2OH$ Unter dem Namen *Oxanthin* brachten es früher die I G Farbenindustrie Abteilung Hoechst in den Handel Oxanthin ist wasserlöslich und besitzt einen kühlenden süßen Geschmack Es erhöht etwas den Blutzucker und kann die Glykosurie steigern dagegen wirkt es ausgesprochen antiketogen Wegen seines eigentümlichen Geschmackes kommt es kaum als Zuckerersatz in Betracht (Lit und eigene Versuche bei GOTTSCHALK)

Sußstoffe Da von vielen Zuckerkranken der besonders gefahrliche Zucker sehr entbehrt wird und oft die Mittel zur Beschaffung sußer harmloser Kh wie . tosen oder Abkommlinge wie Sionon fehlen kommen schon seit uber 60 Jah (altere Lit bei B NAUNYN (Z)] sehr zweckmaßige Sußstoffe in den Handel . sonders empfehlenswert sind das Saccharin das Kristallsaccharin das Dulc. und die Sucrinetten (HERMESETAS [Schweiz]) u a Chemisch sind es aromatisch. Aminokorper Die Formel

fur Saccharin ist



fur Dulcin



Die Sußkraft ist außerordentlich stark bei den Sucrinetten das 450fache des Zuckers 0 3 g Dulcin entsprechen der Sußkraft von 75 g Zucker Man kommt daher mit sehr kleinen Mengen aus Kochen vertragen die Sußstoffe nicht KRY u HORVATT haben eine blutzuckersenkende Wirkung des Saccharins beschrieben die angeblich reflectorisch durch Steigerung der Insulinproduktion bedingt sein soll LICKINT beobachtete einen diuretischen Effekt Diese Stoffe sind auch bei langerem Gebrauch in den ublichen Mengen absolut harmlos Ob der Zuckerkranke sie verwenden soll ist lediglich eine Geschmacksfrage und hangt im wesentlichen davon ab ob die Verwendung von solchen kunstlichen Sußmitteln oder der Verzicht auf suße Speisen oder Kompotte das kleinere Ubel ist Manche Menschen stort auf die Dauer ein etwas scharfer Nachgeschmack der zumal bei großeren Mengen oder ungleicher Verteilung der aufgelosten Tabletten in die Erscheinung tritt Die genannten Sußstoffe durfen nicht mit den Speisen gekocht werden

ζζ) *Zusammenfassendes uber die diatetische Behandlung*

Uberblickt man die in den vorhergehenden Seiten kurz beschriebenen diatotherapeutischen Bestrebungen so erhalt man ein außerordentlich buntes oft bizarres Bild Bei der Fulle der Gesichte ist zu bedenken daß der Hauptteil der Regime aus der Vorinsulinara stammt d h aus der Zeit in der man dem Diabetes nur auf diatetischem Wege beikommen konnte Noch erstaunlicher sind aber die Widerspruche der einzelnen Regime sie sind so gewaltig daß sie zum Teil auf der ganzen Linie genau das Gegenteil voneinander verlangen Man bedenke nur die diametralen Gegensatze der Verfahren von PETRÉN einerseits (kohlenhydrat und eiweißarme Fettkost) und von PORGES SANSUM andererseits (kohlenhydrat und eiweißreiche Magerkost) Dazu kommt daß fur jedes Verfahren gute theoretische Grunde und gewisse gute praktische Erfolge ins Feld gefuhrt werden Angesichts dieser verwirrenden Sachlage wird das oft recht weitgehende Ressentiment das man bei vielen praktischen Arzten und selbst haufig sogar bei Facharzten der inneren Medizin gegenuber der Behandlung dieser Krankheit findet einigermaßen verstandlich Der ambulant behandelnde Arzt ist auch tatsachlich in einer ublen Lage selbst wenn er zu dem Schlusse kommt daß es fast gleichgultig ist wie er es anfangt da doch anscheinend jeder Weg zum Ziele fuhren kann Wie soll er sich verhalten? Da er nicht alle Regime beherrschen kann erst recht nicht — was

kaum dem feinsten Kenner der Krankheit möglich ist — in jedem Einzelfalle herauszufinden vermag, welches Verfahren sich gerade für den betreffenden Kranken eignet, so kommt er um einen gewissen Schematismus nicht herum. Da die Erfahrungen der Medizin immer wieder zeigen, daß die Vertreter der äußersten Extreme auf die Dauer nicht Recht bekommen, so wird er nach dem alten Worte medius tutissimus ibis am besten einen Mittelweg einschlagen. Am zweckmäßigsten erscheint mir dafür das Zugrundelegen der obengenannten Standardkost, sei es mit, sei es ohne Insulin. In mindestens 90% der Fälle wird er damit zum Ziele kommen, für den Rest käme die Durchprobierung der Sonderverfahren in Betracht. Einfacher ist die Frage der Ersatzkohlenhydrate zu beantworten. Sie sollten am zweckmäßigsten wohl in Form von Salabrose und Sionon überall da zur Anwendung kommen, wo die Menge der gestatteten Kohlenhydrate nicht ausreicht und Zusätze wünschenswert sind, oder wo die Insulinmenge gespart oder herabgesetzt werden soll. Im übrigen ist immer zu bedenken, daß durch das Insulin die diätetische Behandlung in vieler Beziehung außerordentlich vereinfacht worden ist, weil sie in jedem Falle, wenn nötig, durch das Insulin ergänzt bzw. korrigiert werden kann. In Zukunft sollte man von der Fructose mehr Gebrauch machen als bisher.

Literatur

Erster Teil

I. Zusammenfassendes über die neueren Arbeiten über Diätbehandlung des D. m. bei F. Lickint, Münch. Med. Wschr. 19[illegible] 1[illegible]3 u. Lit. in der S. 601 genannten Monographie.

Einzelarbeiten

Allen, F. M.: (1) Glycosuria and diabetes. Boston 1913. — ( ) Boston Med. J. 1[illegible] [illegible]41 (1915). — (3) J. Amer. Med. Assoc. [illegible]4 [illegible]71 (19[illegible]0). — Athanasiu, A.: Dtsch. Arch. klin. Med. 1[illegible] 35[illegible] (193[illegible]).

Baisset, A. et Ch. Darnand: Ann. Méd. 43, 138 (1938). — Bartelheimer, H.: (1) Dtsch. Arch. klin. Med. 18[illegible], [illegible]46 (1938). — ( ) Med. Welt 1393 I, 167. — Becker, Ch.: Arch. Verdskrkh. 5[illegible], [illegible]60 (1934). — Blum: Münch. med. Wschr. 1911, [illegible]6. — Bouchardat, A.: De la glycosurie chez diabète sucré. S. 154. Paris 1875. — Brentano, C.: (1) Dtsch. med. Wschr. 193[illegible] I, 365, 409; 1936 II, 1409. — (2) Z. exper. Med. 98, 6[illegible]7 (1936). — Brentano, C. u. C. v. Kaiser: Dtsch. med. Wschr. 193[illegible] I, [illegible]13. — Bürger, M.: Die Ernährungsbehandlung der Zuckerkrankheit und anschließend Diskussion. Verh. 40. Dtsch. Ges. inn. Med. Wiesbaden 1937, S. [illegible]3.

Carpenter, J. M. and F. Root: Arch. Int. Med. [illegible]4 [illegible]64 (19[illegible]8). — Constam, G. P.: Nahrungsmitteltabellen für Zuckerkranke. Basel: Schwabe 19[illegible].

Deuel, H. J., M. Gulick and J. S. Butts: J. of Biol. Chem. 98, 333 (193[illegible]). — Depisch, F.: Erg. inn. Med. 48, 1 (193[illegible]). — Dienst, C.: (1) Dtsch. med. Wschr. 1939 I, 710. — ( ) Klin. Wschr. 1941 I, 8[illegible]8. — Düring, E. v.: Ursache und Heilung des Diabetes. Hannover 1868.

Ebstein, E.: Virchows Arch. 1[illegible]9, 401 (189[illegible]); 13[illegible], 368 (1893); 134, 361 (1893). — Egedy, E.: Klin. Wschr. 1934 I, 334. — Fekelentz, B.: Dtsch. med. Wschr. 193[illegible] II, 1921.

Falta, W.: Mehlfrüchtekuren bei Diabetes mellitus. Berlin u. Wien 1919.

Geyelin: Atlant. Med. J. 133, 73[illegible] (1938). — Gottlebe, P.: Z. klin. Med. 133, 739 (1938). — Gottschalk, A. D.: Bedeutung der Ersatzkohlenhydrate für die Praxis und Theorie der Zuckerkrankheit. Erg. inn. Med. 36, 56 (19[illegible]9). — Grafe, E.: (1) Münch. med. Wschr. 1914 II, 1433. — ( ) Dtsch. Arch. klin. Med. 116, 437 (1914) (Caramel). — (3) Dtsch. Arch. klin. Med. 143, 1 (19[illegible]3) (geröstete Kohlenhydrate). — (4) Fr[illegible] eb. Med. herausgeg. von Th. Brugsch [illegible] 449 (194[illegible]). — ([illegible]) Klin. Wschr. 193[illegible] I, 1[illegible]4[illegible] (Lento[illegible]n). — (6) Über den gegenwärtigen Stand der Diät- und Insulintherapie beim Diabetes des Erwachsenen. Klinische Fortbildung. Neue Deutsche Klinik Erg.-Bd. 3, S. [illegible]06. 193[illegible]. — Grafe, E. u. H. Peinwein: Dtsch. Arch. klin. Med. 1[illegible]3, 646 (193[illegible]). — Grote, L. R.: (1) Neuzeitliche Diabetesbehandlung. Erg. Med. 1[illegible], 301, 389 (1933). — (?) Med. Welt 193[illegible], Nr [illegible]4, 2[illegible] u. [illegible]7. — Grote, L. R. u. H. Kienle: Dtsch. Z. f. Verdgs.- u. Stoffw.-Krkh. [illegible] [illegible]7 (194[illegible]). — Guelpa: Cure de diabète. Soc. de Ther. 3[illegible] 1 (1908).

Isaac, S. u. E. Adler: Klin. Wschr. 1924 II, 1[illegible]08.

Kerb J (1) Z exper Med 43 40 (1924) — (2) Ther Gegenw 19.. 3 0 19 61 — Kestermann G (1) Balneologe 11 43 (193) — ( ) Fortschr Ther 1? 454 (1936) — Kosterlitz H u H W Wedler Z exper Med 8? 397 (1933) — Krause H Z klin Med 13 89 (193?) — Külz E Beiträge zur Pathologie und Therapie des Diabetes Bd 1 S 1 Marburg 18 4

Labbé M Arch des Mal Appar digest ?? 909 (1933) — Lasch F Klin Med a 1? (19 0) Lauritzen M Ugeskr Laeg (dan) 1939 ?31 2?9 Ref Kongreßzbl inn Med 100 493 (1939) — Lawrence R Special Report series of the Medical Research Council London 19 9

Martin P Hoppe Seylers Z 248 ?4 (193?) — Mark E I Dtsch med Wschr 19 6 143 19 6 816 — Marks E and H C Young J of Endocrin 1 4 0 (1949) — McLester J S Nutrition and Diet in health and disease 3rd ? Philadelphia u London W B ?anders Company 1931 — Miller M and others Jl clin Invest ? 11 11 (193.) — Moskowitz F Z klin Med 131 648 (1937) — Mosse P v Med 2? 10 9 371 6 0 (190 — Müller E (1) Mschr Kinderheilk 68 331 (1936) — ( ) Dtsch med Wschr 193? 1483

Newburgh and Marsh Arch Int Med 647 (19 0) ?? 699 (19 1) ?9 9? (19 H 4 (19 ?) — Noorden C v (1) Berl klin Wschr 1303 Nr 36 — (?) Med Klin 1911 Nr u 3 — Noorden C v u S Isaac Verordnungsbuch und diätetischer Leitfaden für Zuckerkranke 9 u 10 Aufl Berlin 1939 — Noorden C v u C Lampé The Gegenw 1910 H 4

Okey J of Biol Chem 38 33 (1919) 39 149 (1919) — Oshima M T Terashima u Matsutani Med Klin 1938 I ?6?

Petrén M (1) Diabetesstudier Kopenhagen Cl lendal ke Boghandel 19 3 — ( ) Diabetes on diabete M ... 19 4 — (3) Über Eiweißüberschrankung in der Behandlung des Diabetes grav 2 Aufl Halle Marhold 19 (4) Münch med Wschr 19 ? — Pfeiffer K u F Scholl Wien Arch inn Med ?1 13 (193?) — Pictet u Harper Lit bei Zemplen Abderhaldens Handbuch der biolog chen Arbeitsmethoden Abt I Teil H I S 343 19 Planchard I u Moeschlin Schweiz med Wschr 19 1 8 — Porges O u D Adlersberg Die Behandlung der Zuckerkrankheit mit fettarmer Kost Berlin u Wien Urban & Schwarzenberg 19 9 — Pritzel O Z klin Med 11 681 ? 133( )

Rein v R H Dtsch Arch klin Med 164 61 (19 3) — Rollier M Med Klin 1937 898 Rosenfeld C Arch Verdgkkh ?? 113 (1916)

Sander F Ergebnisse der Gemeinschaftsarbeit von Naturheilkunde und Schulmedizin Bd 3 S 1940 — Sansum W D L R Blatherwick and Lowrey J Amer Med A ? ?6 1 8 (19 6) Schellong F Klin Wschr 19. I 87 — Scherk I Münch med Wschr 1936 I 3?u Med Welt 1936 r 43 — Schittenhelm A Med Kl 19 8 43 — Shaffer J of Biol Chem 0 6(19) Smith J S J M Beala D and I Frost Surg 31 7 0 (19) — Boskin S Protrebin ... Er..... New York (193( ) — Stepp W J Kühnau u H Schroeder Die Vitamine und ihre klinische Anwendung 7 Aufl Stuttgart Ferdinand Enke Bd I 19.4 Bd II im Druck Stolte K (1) Med Klin 1931 I 88 ?81 (?) Neue Deutsche Klinik Bd 9 S 169 (1933 — Stolte K u J Wolff Die Behandlung der kindlichen Zuckerkrankheit bei freigewählter Kost Erg inn Med u Kinderh 1?4 (1939) — Strieker W Med Welt Nr 47 (19 8

Thannhauser S J u M Jenke Arch exper Path u Pharmakol 110 300 (1? — Thannhauser S J u K H Meyer Münch med Wschr 19?9 I 3 6

Wagner R J Warkany Z Kinderheilk 44 ? (19?7) — Wennig F Wien klin Wschr 193. 110 — Wilder R ? Amer Med As oc ? 18 ? (19) — Wilson A Z klin Med 136 (1 33) — Winternitz und Strasser Zbl inn ere Med (1899) — Woodyatt R F Arch Int Med 8 1 ? (1? 1)

Yamanti I Tohoku J Exper Med 3? 68 (1938

Zweiter Teil

Baumgarten F Die Utilisation des Zuckers Ärztl Forsch 4 41? ? S (19?0) — Bertram F Merkblatt über die Behandlung der Zuckerkranker (Grundsätzliches zur Insulintherapie) Dtsch med Wschr 1949 618 ABC für Zuckerkranke 5 Aufl. Stuttgart Georg Thieme 19?3 — Buchinger O Das Heilfasten und seine Hilfsmethoden ? Aufl Stuttgart Leipzig Hippocratesverlag 1936

Constam G R Ist freie Kost für die Behandlung des Diabetes mellitus geeignet? Schweiz med Wschr 1943 1103 — Leitfaden für Zuckerkranke ? Aufl. Basel Benno Schwabe & Co 19?1

DARNAUD C u Mitarb Semaine Hôp 1948 143 — DONHOFFER Sz u M Dtsch Arch klin Med 16 52 (1930)

ELMAN P Ann Surg 136 4 63 (19 2) — ENGLESON G Studies in diabetes mellitus Lund Berlingska Boktryckeriet 1954 Acta paediatrica Suppl (19 4)

FALTA W Wie behandle ich die Zuckerkrankheit zeitgemäß? Wien klin Wschr 194 15 — FEUCHTINGER O Die Ernährungsbehandlung der Zuckerkrankheit in Krieg und Frieden Dtsch Z Verdgs u w Krkh 09 (1943) — *Food and nutrition on board* Ser 115 National Research Council Washington 1943 — FORSYTH C C u a Diet in diabetes Brit Med J 1951 1095 — FREY J u L DELIUS Gutachten über die Verträglichkeit von Xylose und ihre Anwendbarkeit in der Ernährung des Diabetikers (Manuskript bisher nicht veröffentlicht)

GRAFF F Die Kriegskost der Zuckerkranken Dtsch Ärztebl 4 154 (1944) — GRAFE E u C TROPP Dreijährige Erfahrungen einer Korpsdiabetikerstation Dtsch Militärarzt 9 73 (1944) — GUEST C Unrestricted diet in the treatment of juvenile diabetes Amer Dietet 23 33 (1947)

HAIST P E W CAMPELL and C H BEST New Engl Med J 3 60 (1949) — HERSHEY and SOSKIN Amer J Physiol 98 74 (1931) — HILLER J Z klin Med 153 388 u 39 (19 5) — HILLER J u E STRAUS Med Wschr 19 1 693 — HORN Z u Mitarb Eiweißbelastungsprobe bei Diabetikern Acta med Scand (Stockh) 128 144 (19 0)

JOHN H J A liberal regiment of treatment of diabetes mellitus Amer J Med 5 537 (1948) — Further observation on the use of liberalized diets in the treatment of diabetes Ann Int Med 3 1518 (1951) — Up to four decades of hyperglycaemia in diabetics without loss of carbohydrate tolerance Metabolism 1 400 (195) — JOHNSTON J W and F H PEMBERTON A diabetic patient on a high fat diet for 9 years without complications Proc Staff Meet Mayo Clin 6 330 (1951)

KAEDING A u H CH MUELLER Über kohlenhydratreiche kalorienknappe Diabeteskost Dtsch Z Verdgs usw Krkh 1 19 (19) — KATSCH G Gegenwärtige Therapie der Zuckerkrankheit Med Klin 194 0 — KESTERMANN G Z klin Med 119 5 (193) — KOCH F D Homöoprap rat M Woelm al ein Mittel mit spezifischer Förderung der Zuckerutilisation Med Mschr 3 34 (1949) — KUN E and J HOWARD The influence of oral saccharin on bloodsugar Proc Soc Exper Biol a Med 66 175 (1947) — KUPFER SONNENBERG G A Prophylaktische Behandlung d Diabetes mellitus mit Artischocken Ther Gegenw 1949 1 9

LARSON Y A LICHTENSTEIN and K C PLOMAN Degenerative vascular complications in juvenile diabetes mellitus treated with freediet Diabetes 1 449 (195) — LEUTHARDT F u H TESTA Helvet chim Acta 33 1919 (1950) 34 931 (19 1) — LICHTENSTEIN A The treatment of diabetes in childhood Arch Dis Child 4 3 (1949) — Moderne Therapie des Kinderdiabetes Berl med Z 1 4 (19 0) — LICKINT F Dtsch Gesundheitswesen 194 4 — LOOS M Studies in the utilisation of pentoses 1 Congr of internat Diabetes Federation Verh 12 Juli 19

MCHENRY and PATTERSON Physiolog Rev 4 128 (1944) — MELLINGHOFF K Wegweiser für Zuckerkranke 4 Aufl München u Berlin Urban & Schwarzenberg 19 1 — MORI u SEICHIKI Mitt Med Ges Tokyo 4 1 93 (1933)

Nährstoff- und Nahrungsgehalt von Lebensmitteln bearbeitet im Statistischen Reichsamt in Verbindung mit dem Reichsgesundheitsamt (A JACOBS — O FLÖSSNER) Beiheft Nr 11 zur Zeitschr Die Ernährung *Leipzig Johann Ambrosius Barth 1943* — NONNENBRUCH W Dtsch Ärztebl 14 180 (194)

OBERDISSE K u H H BEUEL Weitere Untersuchungen über die Ergebnisse der Diabetikerbetreuung im Kriege Ther Gegenw 1944

PIRQUET C I WAGNER Die Ernährung des Diabetikers Berlin Wien Urban & Schwarzenberg 19 8

RODRIGUEZ and BOOT New Engl Jl Med 148 38 — ROSENFELD G Kohlenhydratkuren Halle a S Marhold 191

SCHALL sen H u H SCHALL jr Kleine Nahrungsmitteltabelle 6 verb Aufl Leipzig Johann Ambrosius Barth 1954 — STOLTE K D Behandlung zuckerkranker Kinder Presse méd 1948 181 — STUHLFAUTH K Ärztl Forsch 5 414 (19 1) — Med Klin 1 1 3 — Klin Wschr 19 0 09

TOLSTOI F The object of modern diabetic care Psychosomatic Med 10 91 (1948) — Freed t for diabetic patient Amer J Med Sci 50 6 (19 0)

UMBER F Dtsch Ärztebl 1913 15

WEISE K Diabetische Kinder in Notzeiten Dtsch med Wschr 1949 1128 11 1 — WENNIG P Wien klin Wschr 1950 248 — WILSON J J H F ROOT and A MARBLE

Controlled versus free diet management of diabetes. J. Amer. Med. Assoc. 147, 1[illegible]76 (1951). — Wolff, J.: Kriegsernährung, Diabetiker und freie Kost. Dtsch. Ärztebl. 1[illegible], 247 (194[illegible]). — Zeller, H.: Arch. f. Physiol. 1914, 213.

γ) Die Insulinbehandlung.

Die Herstellung des beim Diabetiker vermindert gebildeten bzw. fehlenden für den normalen Ablauf des Kohlenhydratwechsels unerläßlichen Inkretes des Pankreas, des sogenannten Insulins durch Banting und Best im Torontoer Institut von Macleod unter Beihilfe von Collip 1921 bedeutet den entscheidenden Fortschritt in der Diabetesbekämpfung und darüber hinaus eine Großtat der Medizin überhaupt. Die folgenden Ausführungen gelten lediglich den praktischen Fragen der Insulinanwendung; bezüglich der Historie und der Theorie des Wirkungsmechanismus sei auf die Darstellung S. 619ff. verwiesen. Der sehr wertvolle Beitrag, den Collip für die Entdeckung beigesteuert hat, ist kürzlich von H. J. Pratt ins richtige Licht gesetzt worden.

αα) *Herstellung, Chemie, Präparate und Applikation des Insulins.*

Der nach langen Vorversuchen zweckmäßigste Weg der technischen Herstellung des Insulins ist nach der Darstellung von Macleod in den Hauptzügen folgender: Gleiche Mengen in der Kälte frisch zerkleinerten Pankreasgewebes werden mit 95%igem Äthylalkohol versetzt und bleiben unter gelegentlichem Umschütteln 4 Std. stehen, dann wird die Mischung durch ein dünnes Leintuch filtriert und das nochmal filtrierte Filtrat von neuem mit der doppelten Menge 95%igen Alkohols zusammengebracht. Dabei werden die Eiweißkörper zum größten Teil ausgefällt, während die wirksame Substanz in den Alkohol übergeht. Nach Beendigung der einige Stunden dauernden Eiweißausfällung wird wieder filtriert und nun das Filtrat durch Destillation im Vakuum bei niedriger Temperatur (18—30° C) eingeengt. Zweimalige Extraktion mit Schwefeläther beseitigt die Lipoide. Die wäßrige Lösung wird dann im Vakuum zu einer pastenartigen Konsistenz eingeengt und diesmal mit 80%igem Alkohol versetzt, die Mischung wird nun zentrifugiert. Die dabei sich absetzende klare alkoholische Oberschicht enthält das Insulin. Die wirksame Substanz befindet sich dann im Präzipitat. Dieses wird in Wasser gelöst, im Vakuum zu dem gewünschten Grade eingedampft und schließlich noch durch ein Berkefeldfilter hindurchgeschickt.

Dieses Grundverfahren ist in der Folgezeit in der einen oder anderen Richtung verbessert und verfeinert worden, und es ist nunmehr gelungen, alle störenden Beimengungen bis auf minimalste Spuren zu beseitigen. Viele große chemische Fabriken des In- und Auslandes stellen ihre Insuline im Prinzip nach die ein von Banting und Best angegebenen und von der Ely Lilly Company in Indianapolis im einzelnen ausgearbeiteten Verfahren dar.

Von deutschen Präparaten seien das Insulin Schering-Kahlbaum, der I. G. Farbenindustrie Abt. Hoechst (Long-Insulin) u. Depotinsulin Hoechst (Klar), Combinsulin Hoechst, Insulin und Depotinsulin Horn und Brunnengräber genannt.

Von guten ausländischen Präparaten seien außer dem klassischen Ely Lilly Insulin Leo, Novo und Diasulin Lente Insuline (dänisch), Brand A. B. (Allen Hanbury London), Sandoz (Basel-Nürnberg), Degewop (holländisch), Squipp, Organon, Jloglandol, Grenzach, Norgine, Prag, Insulin Chemosan, Wien, Deavulin erwähnt. Bei den meisten von diesen besitze ich keine eigenen größeren Erfahrungen.

Die Prufung der Gute und Brauchbarkeit der Praparate wird durch das zentrale Torontokomitee vorgenommen, das in den einzelnen Landern nationale Unterkomitees hat, die hier die Beaufsichtigung fuhren. Das Deutsche Insulinkomitee wurde von O. MINKOWSKI gegrundet, dann von UMBER und GRAFE geleitet.

1948 wurde es wieder neu gebildet und erweitert. Leiter ist Prof. KATSCH (Greifswald), der gegenwartige Generalsekretar Doz. Dr. STEIGERWALDT (Munchen). Brauchbare Insuline haben die Bezeichnung „gepruft vom Deutschen Insulinkomitee". Vor allen anderen ist zu warnen.

Die *Prufung* geschieht in der Weise, daß je zwei Prufer an mehreren genau mit bereitsgepruftem Insulin eingestellten Kranken Testungen vornehmen, welche die gleiche Wirksamkeit wie die vorher verwendeten gepruften Praparate haben mussen.

ABEL ist es gelungen, daß Insulin chemisch rein zu gewinnen. Sein heute allgemein angewandtes Verfahren ist in den Grundzugen folgendes:

Das gewohnliche Standardinsulin wird in verd. Essigsaure gelost und nach Zugabe von Brucinacetatlosung durch sukzessiven Zusatz von Pyridin und Ammoniak auf den isoelektrischen Punkt (pH 5,6) gebracht. Dabei fallt ein Pyridin- und Ammoniakniederschlag aus, von denen abzentrifugiert wird. Aus der uberstehenden meist truben Flussigkeit scheidet sich dann in 4 Std. die reine Insulinverbindung in typischen Kristallnadeln ab. Zur endgultigen Reinigung vor allem von dem zugesetzten Brucin wird das kristallinische Produkt aus essigsaurer Losung nochmal mit Pyridin und Ammoniak ausgefallt. Die Ausbeuten betragen etwa 15—20% des Ausgangsinsulins. Durch mehrfaches weiteres Umkristallisieren laßt sich dann noch eine weitere fast absolute Reinigung erzielen, die auch bei den empfindlichsten Kranken keine Reaktionen mehr auslost.

Chemisch ist Insulin ein Eiweißkorper mit einem maximalen Molekulargewicht von 47—48000 bei einem pH 7,0—7,5 und einer Eiweißkonzentration von 0,4—0,9 (GUTFREUND, weitere Angaben und Lit. bei WEITZEL, BRAND u. LEIPERT).

Bei einem pH von 2,0—3,0 zerfallt Insulin in Bruchstucke mit einem minimalen Molekulargewicht von 12000 E. Es enthalt nach CHIBNALL (Lit. bei ZEILE) 16 Aminosauren, davon 18,6% Glutaminsaure, 15,7% Leucin, 13,0% Tyrosin, 12,5% Cystin, ferner Tryptophan, Oxyprolin und Methionin. Weitgehende Aufklarung uber Anordnung der Aminosauren im Insulinmolekul bei A. P. RYLE, SANGER u. Mitarb. (1955). Danach handelt es sich um 2 Polypeptidketten mit 21 bzw. 30 Aminosaureresten, verbunden durch Disulfidbrucken. Selbst die reinsten Praparate enthalten Zink, welches vielleicht in salzartiger Bindung an eine der freien Carboxylgruppen eingebaut ist. Die Mengen sind schwankend zwischen 0,35—0,80% im Durchschnitt 0,5% (SCOTT und PA[illegible]ER) oder pro 100 E gerechnet 0,015—0,0[illegible] mg. Dieses Schwermetall spielt anscheinend die Rolle des Katalysators und kann in dieser Beziehung durch andere Schwermetalle: Kupfer, Eisen, Nickel oder Magnesium, Cobalt, Cadmium unbeschadet seiner Wirkung ersetzt werden. Der Zinkgehalt laßt sich durch Zusatz einer weiteren kleinen Zinkmenge (meist 1 mg pro 500 E) noch erhohen und die Wirkung des Insulins dadurch verzogern. Bei der Oxydation des Insulins mit Ameisensaure konnte SANGER (z. t. bei ZEILE) unter Sprengung der Bisulfidbrucken und Oxydation der Cystinbrucken zu Cysteinsauren 2 verschiedene Fraktionen gewinnen, von denen die A-Fraktion mit 1/4 der Gesamtmenge vorwiegend Cystein u. d. Glykokoll, die B-Fraktion zu 97% Phenylalanin und alle ubrigen Aminosauren enthalt. Das Molekulargewicht von A ist 2900, das von B 4100.

Naheres uber Praparate und Wirkungsstarke. Die Wirkungsstarke des Insulins wird in Einheiten ausgedruckt. Als Testobjekt diente fruher das Kaninchen, das auch heute noch bei nicht kristallinischen Praparaten nicht entbehrt werden kann. Unter 1 Kanincheneinheit (alter Torontoeinheit) wurde ursprunglich die Menge

wirksamer Substanz verstanden welche nach subcutaner Injektion bei einem 24 Std hungernden Kaninchen von 2 kg in 4 Std den Blutzucker auf 0 045% die eben krampfmachende Dosis herabsetzt

Die Definition einer Einheit hat dann verschiedene Wandlungen durchgemacht bis sie schließlich durch die Hygienekommission des Volkerbundes 1935 auf Grund der kristallinisch reinen gleichmaßig zusammengesetzten Praparate von Abel die als Standard dienten auf 1 E = 0 045 mg Reininsulin (1 mg = 22 iE) festgesetzt wurde

Das Standardtrockenpraparat von Abel das in Toronto aufbewahrt wird ist also die Testsubstanz an der alle Praparate zu eichen sind

Die Nachteile des Altinsulins (Standardinsulin) und des kristallinischen Insulins bestehen in einer zwar sehr starken aber fluchtigen Wirkung die in 3—4 Std ihr Maximum erreicht hat aber nach etwa 10 Std wieder abgeklungen ist (vgl Abb 62a u b)

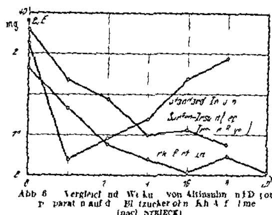


Abb 6 Vergleich der Wirkung von Altinsulin und Depotpraparaten auf den Blutzucker ohne Kohlehydratzufuhr (nach Strieck)

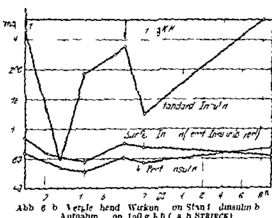


Abb 6 b Vergleichende Wirkung von Standardinsulin bei Aufnahme von 100 g KH (nach Strieck)

Um die ein Übelstande abzuhelfen und die dadurch oft notwendigen haufigen Injektionen zu vermeiden setzten schon sehr fruhzeitig Versuche ein um ein langsam und lang wirksames Insulin von Depotcharakter zu schaffen Von Bernard Strauch Hetall Klein u a (Lit bei E Graff u F Strieck) wurden die verschiedensten Zusatze ausprobiert Da diese muhevollen Untersuchungen heute nur noch historisches Interesse besitzen soll auf sie hier nicht naher eingegangen werden (Naheres bei Graff und Strieck.) Die Losung dieses wichtigen Problems ist das große Verdienst (1936) von Hagedorn u Mitarb Jensen Krarup und Wodstrup Nach vielen vergeblichen Versuchen gelangten sie schließlich zum Protamin einem schon 1868 von Miescher entdeckten und spater vor allem von Kossel und seinen Schulern studierten Vertreter reichen (25—30%) schwefelfreien stark basischen Eiweißkorper der bis zu 90% aus Diaminosauren besonders Arginin Histidin und Lysin besteht (Lit bei Hagedorn u Mitarb) Am zweckmaßigsten erwies sich wegen seiner geringen Losung im Serum ein Protamin aus dem Sperma von Salmo irideu da nunmehr die Depotsubstanz der modernen Protamininsuline darstellt Die Menge Protamin 1 25 mg pro 100 E ist sehr gering

Um die teuren Protamine zu umgehen verwandten die I G Farbwerke Hoechst als gleichwertigen Ersatz das *Surfen* (75 γ pro 1 mg Kristall Insulin) eine kompliziert cyclische Verbindung von antiseptischem Charakter die Firma Schering das Urotropin (Neoinsulin) Eine durch besonderes Verfahren aus frischen Kalberpankreasdrusen hergestellte Fraktion der I G Farbwerke das sogenannte

atininsulin zeigte sogar Depotcharakter ohne irgendwelche Zusätze Schließlich lang es sogar ein völlig klares Depotinsulin herzustellen das den großen Vorteil eichmäßiger Verteilung im Lösungsmittel besitzt Merkwürdigerweise haben sich e e neueren Präparate nur in Deutschland eingebürgert Das neueste und wohl ste Präparat der Hoechster Farbwerke ist das Longinsulin das als erster BER AM im großen Stile und mit glänzendem Erfolge anwandte und das ich auch bei u a (z B H W BELLWINKEL [1954] PFEIFFER u SCHÖFFLING) sehr bewährt hat Die nach kurzer Steigerung langsam Blutzucker senkende langdauernde Wir ng des Protaminzinkinsulins ist auf Abb 62a u b gut ersichtlich Die Wirkung r genannten deutschen Präparate ist im Prinzip die gleiche (UMBER KATSCH ASCH u a)

In den letzten Jahren sind vor allem in Amerika und Dänemark neue Depot suline hergestellt (Lit bei WEITZEL) so das Globininsulin (1939) von REINER EAPLE und LANG Es enthält einen Zusatz von 3 8 mg % Globin aus Rinder ythrocyten und 0 3 mg Zink pro 100 E Die Nachprüfungen von BAUMANN OSENTHAL SIMONSEN RABINOWITSCH MUNDY WAUCHOPE u SHEPPE LAW ENCE u WILDL u a [Lit bei JOSLIN u Mitarb (Z) sowie K BOLLER (Z)] aren überwiegend günstig wenn auch von einigen Autoren für eine einmalige osis die Wirkung zu kurz befunden wurde Nach BAILEY u MARBLE steht das lobininsulin in der Wirkung zwischen krist und Protaminzinkinsulin

Das Histoninsulin enthält ein Protamin aus Kalbsthymus wirkt aber anschei end kürzer als der PZJ (BOULIN u Mitarb) so daß JOSLIN davon abriet

Ein weiterer Fortschritt gelang 1944/45 der dänischen Firma Novo die auch as Protaminzinkinsulin zuerst herstellte mit dem *Iso Insulin* von HALLAS IOLLER u HEY Es ist eine Phenylisocyanatverbindung des Insulins dessen minogruppen zum Teil durch diesen Zusatz blockiert sind und erst allmählich ieder frei werden Seine Wirkung soll etwas kürzer andauern als die des Protamin nkinsulins In den Handel kommt es meist in einer Mischung mit der gleichen lenge von krist Zinkinsulineinheiten unter dem Namen *Di Insulin* Zahlreiche achprüfer wie ROLEFTS u YATER BOULIN UHRY u NEVREUX NICOL KESTER ANN u THONE u a (Lit bei K BOLLER) betrachten das Di Insulin als einen roßen Fortschritt von dem ich mich auch selbst überzeugen konnte Von Ver ögerungsinsulinen der letzten Jahre seien noch die Lente Insuline Novo genannt Novo Lente Novo Semilente und Novo Ultralente) über die von vielen Seiten ehr günstige Resultate berichtet werden so in den letzten Jahren von W OAKLEY HALLAS MØLLER GURLING u Mitarb VOIT u KNICK CONSTAM SLAYTON u litarb u a

Damit kommen wir zu den Insulinmischpräparaten

Schon bald nach der Erfindung des Protaminzinkinsulins begannen die Be trebungen einer Kombinationstherapie mit Alt und Verzögerungsinsulinen um lie rasch einsetzende starke und die lang am aber langdauernde Wirkung mit inander zu verbinden

Dazu waren gewöhnlich 2 getrennte Injektionen oder 2 Injektionen durch die leiche Spritze hintereinander notwendig Auch wir haben in der Klinik schon sehr rühzeitig davon mit Erfolg Gebrauch gemacht lange ehe es Zwischenpräparate ab In der Literatur hat 1938 GRAHAM darüber berichtet

Entscheidend war nun die Frage welches Mischungsverhältnis das günstigste st Zahlreiche vor allem amerikanische Arbeiten (Lit bei K BOLLER) suchten das nit wechselnden Ergebnissen zu klären Einig war man sich nur darüber daß las Präparat mindestens 1 Teil Alt bzw kristall Insulin auf 1 Teil Protamin oder Protaminzinkinsulin zu enthalten hat Ersteres ist im Di Insulin Novo der Fall

Abb. 63 von COLWELL (Z) zeigt die Blutzuckerkurven bei Mischungen 1:1, 2:1, 3:1 im Vergleich mit den Einzelbestandteilen. Während die Unterschiede gegenüber den letzteren sehr eklatant sind, weichen die Kurven der Mischpräparate kaum voneinander ab.

Das zur Zeit vollkommenste modifizierte Protamininsulin ist anscheinend das NPH_{50} der Ely Lilly Co., wobei N die neutrale Reaktion, P den Protamingehalt, H die Verbesserung durch HAGEDORN und 50 die Protaminmenge 0,50 mg pro 100 E bedeutet. Die Blutzuckersenkung beginnt nach 1 Std., erreicht ihr Maximum nach 10—12 Std. und erlischt nach 24—30 Std. Die protrahierte Wirkung ist also stärker als bei irgend einem anderen Insulinpräparate, was allerdings die Gefahr einer nächtlichen Hypoglykämie mit sich bringen kann. RENOLD, MARBLE sowie WHITE aus der JOSLINschen Klinik u. a. haben über sehr günstige Erfahrungen berichtet. Anscheinend handelt es sich hier um das zur Zeit beste Präparat neben dem Longinsulin Höchst. Eine vergleichende Prüfung verschiedener Insuline durch IZZO u. CRUMP zeigte bei großer Versuchsreihe allerdings keine sichere Überlegenheit von einem der genannten Präparate.

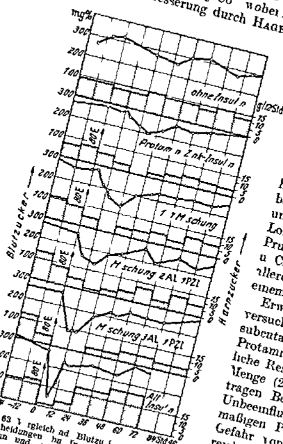


Abb. 63. Vergleich d. Blutzuckerkurven u. Kh.-Ausscheidungen bei Insulin mit Protaminzinkinsulin und mit verschiedenen Mischungen. (Nach COLWELL.)

Erwähnt sei, daß VARGAS u. a. (1949) versucht haben, die Injektionen durch subcutane Implantate von Cholesterol-Protaminzinkinsulin zu ersetzen. Die tägliche Resorption soll 1% der verwandten Menge (20—450 E pro Kilogramm) betragen. Bei der Unkontrollierbarkeit und Unbeeinflußbarkeit der nicht immer gleichmäßigen Resorption besteht die große Gefahr von Hypoglykämien oder unzureichender Zufuhr, so daß doch noch subcutane Injektionen hinzutreten müssen. Diese Methode hat sich meines Wissens nirgends eingebürgert.

Man hat auch andere Applikationsweisen versucht wie rectale und vaginale oder sublinguale, selbst nasale und conjunctivale, schließlich auch eine pulmonale in Form von Aerosolen (JANISCH u. a.), aber auch hier sind die zur Resorption gelangten Mengen unkontrollierbar, und es müssen sehr große Dosen verwandt werden.

Der idealste Weg wäre zweifellos ein perorales Insulin, aber vorläufig ist dieser Weg nicht gangbar, weil das Insulin als Polypeptid im Magendarmkanal der Vernichtung durch die zahlreichen proteolytischen Fermente anheimfällt und selbst wenn es intakt bleibt, wegen seiner Größe schwer resorbierbar ist.

An Versuchen hat es nicht gefehlt. LASCH und SCHÖNBRUNNER gelang es 1935 durch Zusatz von verschiedenen Farbstoffen, die teils zur Anode, teils zur Kathode wandern, Insulin gegen Pepsin und Trypsin fermentfest zu machen und die Resorption durch Saponinzugaben zu erleichtern. Wegen der trotzdem schlechten und

unvollständigen Resorption müssen aber sehr hohe Dosen gegeben werden. Die Resultate waren, wie ich mich selbst bei verbesserten Präparaten überzeugte, die LASCH damals an unserer Klinik ausprobierte, zum Teil überraschend. So sank in einem Falle die Zuckerausscheidung bei gleicher Kost von 95 g auf 0, der Blutzucker von 220 auf 118 mg, um nach Aussetzen der Pillen wieder auf die alten Werte vorher anzusteigen. In anderen Fällen waren die Resultate weniger überzeugend. Immerhin scheint hier ein Weg beschritten, den man weiter verfolgen sollte.

Die Firma Dr. von Stockhausen, München, hat ein neues orales Insulin *Pankreas mellin* neu in den Handel gebracht. Über die Methode des Insulinschutzes wird nichts mitgeteilt. Nach eigenen Versuchen und Nachprüfungen von THURN ist dies neue Präparat anscheinend wertlos, selbst in leichten Fällen.

Anwendungsweise. Das Insulin kommt in kleinen mit luftdicht abschließender Gummikappe versehenen Fläschchen zu 5 cm³ in 4 Stärken von 100, 200, 300 und 400 E. pro 5 cm³ in den Handel, so daß das einfache Insulin 20, das doppelte 40, das dreifache 60, das vierfache 80 E. im Kubikzentimeter enthält. Die Entnahme erfolgt mit genau geeichter, sorgfältig in 96° Alkohol oder durch Auskochen steril gemachter Spritze von 1—2 cm³ mit sehr dünner Nadel durch die gleichfalls mit Alkohol oder Äther abgeriebene Gummikappe hindurch, nachdem vorher zur Erleichterung des Ansaugens die gleiche Menge Luft in die Flasche gespritzt wird. Die Haut muß vorher mit Alkohol oder Äther gründlich desinfiziert werden. Der Einstich erfolgt in der Regel subcutan. *Die Injektionsstellen sind ständig zu wechseln, am zweckmäßigsten sind* Gesäß, Beine, Oberarme, Brust und Bauch.

Die Menge des zu injizierenden Insulins muß in jedem Falle ausprobiert werden. Die allgemeine Relation 1 E. pro 1—2 g Harnzucker bildet nur eine ungefähre Orientierung für den Anfang.

Wichtig ist die Einhaltung eines richtigen zeitlichen Abstandes zur folgenden Nahrungsaufnahme. Diese soll mit dem Tiefpunkte der zu erwartenden Blutzuckersenkung zusammenfallen, d. h. bei Standardinsulin oder deren Mischungen ½—1 Std. nach der Injektion, bei reinen Depotpräparaten 3—4 Std. später.

ββ) *Indikationen und Durchführung der Behandlung im einzelnen.*

Über die absoluten Indikationen der Insulintherapie besteht heute Einigkeit. Sie sind gegeben: 1. im bereits ausgebrochenen oder unmittelbar drohenden Koma, 2. in mittelschweren und schweren unkomplizierten Fällen zur Ermöglichung einer ausreichenden Ernährung ohne Hyperglykämie, Glykosurie und Ketonurie, 3. bei diabetischen Komplikationen oder Begleitkrankheiten vor allem chirurgischer Natur.

Darüber hinaus sind von mehreren Klinikern relative Indikationen aufgestellt. Zwischen dem strengen Standpunkte des British medic. Research Council, das früher überhaupt nur die absoluten Anzeichen gelten ließ, und dem Vorschlage STAUBS, wenn möglich jedem Diabetiker Insulin zu geben, gibt es alle Übergänge. Sogar prophylaktische Kuren in allerleichtesten Fällen sind vereinzelt empfohlen worden. Sehr weit gehen in der Insulinzufuhr auch die Befürworter sehr kohlenhydratreicher Regime, insbesondere SANSUM (Lit. bei JOSLIN). Maßgebend für die weite Indikationsstellung ist die Erwägung, den nur leicht geschädigten Inselapparat zu entlasten und auf diesem Wege die Toleranz zu heben (vgl. z. B. STAUB und UMBER). Letzteres gelingt auch zweifellos, wenn es auch für den Einzelfall schwer zu erweisen sein wird, daß wirklich das Insulin dabei der ausschlaggebende Faktor war, weil auch ohne Insulin bei ähnlich gelagerten Fällen der gleiche Effekt von selbst, vor allem aber durch rationelle diätetische Therapie erreicht werden kann. v. NOORDEN(Z), PETRÉN(Z), LICHTWITZ(Z) u. a. lassen im allgemeinen nur die absoluten Indikationen gelten, ebenso die meisten französischen Kliniker, wie

Achard (Z) und Rathery (Z) u a Joslin (Z) insuliniert heute etwa 86% seiner Kranken Er gibt Insulin zeitweise auch Kranken die es an und fur sich nicht notig haben einfach aus Grunden der Erziehung und Sicherung Mir personlich scheinen die Vorteile in leichten Fallen so wenig uberzeugend daß meines Erachtens die Nachteile und Gefahren schwerer wiegen Von unseren Kranken bekamen etwa 50% Insulinmengen unter 10 E habe ich fast nie gegeben

γγ) Die praktische Durchfuhrung

1 Die Insulinbehandlung beim Coma diabeticum Im Koma und Prakoma zeigt das Insulin am eindrucksvollsten seine Leistungsfahigkeit [Neueste Zusammenfassung bei Root u Mitarb (1955)] Fruher eins der traurigsten und aussichtslosesten Gebiete der Therapie ist es heute dank dem Insulin einer Beeinflussung zuganglich die manchmal ans Wunderbare grenzt Wahrend Kranke durch dies Mittel aus dem Prakoma so gut wie immer errettet werden konnen hangt der Insulinerfolg im ausgebildeten Koma von der Starke und vor allen Dingen der Dauer des Zustandes ab mit jeder Stunde Verspatung sinkt die Wahrscheinlichkeit der Rettung Diese Sachlage belastet den praktischen Arzt dessen Hilfe in der Regel wohl zuerst angerufen wird mit einer ungeheuren Verantwortung der er sich auf keinen Fall entziehen kann wenn es sich auch meist nur um eine erste Hilfe handeln wird Er muß sofort die lebensrettenden Maßnahmen ergreifen denn die Stunden die doch meist uber der Einlieferung ins nachste Krankenhaus vergehen konnen die Schrittmacher des Todes sein Nur selten wird das Koma als erste und manchmal leider auch letzte Manifestation der Krankheit hereinbrechen Meist ist der Diabetes schon vorher festgestellt so daß der Arzt sich von vorneherein rusten kann Jede Apotheke muß heutzutage Insulin vorratig halten obwohl in praxi diese Forderung auf dem Lande leider noch keineswegs uberall erfullt ist Schwerdiabetiker sollten unter allen Umstanden uber einen gewissen Vorrat (etwa 200 E) im Hause verfugen In der Regel wird die Sachlage klar liegen d h es lassen sich Angaben uber das Vorliegen einer Zuckerkrankheit bzw die Frage der Insulintherapie vorher erhalten In allen ungeklarten Fallen muß der Arzt sich wenn notig durch den Katheter davon uberzeugen ob tatsachlich Zucker und Acetonkorper im Harn vorhanden sind Das Coma diabeticum ist ein Zustand schwerster Vergiftung dessen richtige Abgrenzung von ahnlichen Symptomkomplexen (z B bei Uramie Apoplexie usw) große Schwierigkeiten machen kann Am verhangnisvollsten kann die Verwechslung mit dem Coma hypoglycaemicum werden d h dem Zustand schwerer Vergiftung nach Uberdosierung des Insulins Eine erneute große Insulindose ware hier ein grober Kunstfehler der den sofortigen Tod des Kranken im Gefolge haben kann In 4 Fallen habe ich das außerhalb der Klinik bei alten Patienten erlebt Bei negativem Urinbefunde darf daher niemals sofort Insulin injiziert werden

Wahrend im Prakoma d h bei noch erhaltenem Bewußtsein aber bereits ausgebildeten Atemstorungen gewohnlich 50—80 E Standard oder kristallisiertes Insulin (nicht Depotinsulin) subcutan als erste Dosis ausreichen sind im echten voll entwickelten Koma sofort 100 E erforderlich zumal wenn die Bewußtlosigkeit bereits mehrere Stunden bestanden hat Die Halfte gibt man zweckmaßig intravenos Da der Arzt nicht in der Lage ist die weitere Verantwortung zu ubernehmen so muß die Uberfuhrung ins nachste geeignete Krankenhaus mit dauernder arztlicher Aufsicht angeordnet werden Nach der ersten Injektion ist dazu der geeignete Zeitpunkt da man im allgemeinen vor Ablauf von 2—3 Std nicht die zweite Injektion vorzunehmen braucht Der Transport hat unter allen Kautelen bei dauernder Uberwachung am besten im Sanitatsauto zu erfolgen (Nahere Anordnungen bei Bollfr)

Maßgebend fur den Zeitpunkt und die Hohe der zweiten Dose ist der Gesamt zustand des Kranken (Aufhellung des Bewußtseins Zunahme der Reagierfahig keit usw) sowie das Ergebnis der nach 3—4 Std neu entnommenen und unter suchten Harnprobe

Zuverlassiger ist die Orientierung nach dem Blutzucker oder der Alkalireserve Sind Zucker und Aceton aus dem Harne ganz oder nahezu ganz geschwunden und der Blutzucker wieder der Norm nahe so wartet man zunachst ab Andernfalls werden je nach dem Ausfall der Harn bzw Blutuntersuchungen 50—100 E bei geringer Besserung des Befundes sogar 200 E und mehr subcutan neu injiziert Alle 3—4 Std sind weitere Kontrollen und je nach deren Ausfall eventuell auch weitere Injektionen notig

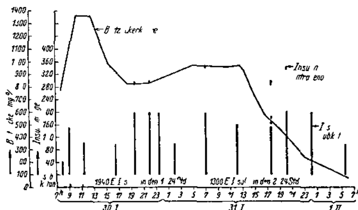


Abb 64 Rettu g l K nk h er t m w ig le d i l r latent n K m mit 3 40 E i T g (L g B b ht g)

Ist der Gesamtzustand unverandert und zeigt der Blutzucker noch keine ab steigende Tendenz so sind die Injektionen mit Hunderten von Einheiten subcutan und intravenos zu erhohen und es beginnt der Wettlauf zwischen Insulin und dem Tode Ein Schema laßt sich hier nicht geben Man darf hier von den massivsten Insulindosen nicht zuruckschrecken um noch Kranke zu retten Es kann meines Erachtens nicht die Rede davon sein daß das zwecklos oder schadlich ist wie HEYMANS v D BERGH (Z) und KATSCH (1916) — letzterer aus der damaligen Insu linnot der Ostzone heraus — behaupteten Die Erfolge sprechen durchaus fur das Gegenteil Selbstverstandlich sind fortlaufend Urin und Blutzuckerbestimmungen notwendig schon um eine Hypoglykamie beizeiten zu erkennen und zu vermei den Der Insulinabbau hat daher nach Beseitigung des Komas sehr rasch zu er folgen Ich verfuge uber mehr als ein Dutzend von Beobachtungen in denen weit uber tausend Einheiten schließlich doch noch Kranke retteten

Ein in dieser Richtung besonders eindrucksvoller Fall [GRAFE (1937) und ein gehende Schilderung und Literatur bei FELLNER] (Abb 64) sei kurz mitgeteilt

ojähriger Landwirt Seit 10 Jahren zunehmend schwer zuckerkrank seit 6 Jahren auf nos relativ gutarti e linkss eitige Lungentuberkulose in den letzten Monaten vor der Klin kauf nahme frisel o Streuung rechts In der Klinik mehrfach behandelt Letzter Insulinbedarf 40—60 E bei etwa 100 g Kh Ende Januar 1937 im Präkoma erneut e ngewiesen In den l tzten Ta en vorher sehr heftige an cheinend nicht fieberhafte Ga troente itis mit Erbrechen und zal lreicl en Durchf ll n infolgedes en weder Nahrungsaufnahme noch Insulininjekt onen B der Klinikaufnahme t rke Acetose und unbestimmbar hoher (mindestens 1 o) Blut zucker bei der n chste i B stimmung 1 36 Di w tere Entwicklun ergibt ich aus Abb 64 mit den nötigen An aben uber Blutzucker un l Insulinmengen

Am ersten Tage trotz 1940 E Altinsulin teils intravenos teils subcutan kein deutlicher Erfolg Im Gegenteil Übergang aus dem Prakoma ins echte Koma mit tiefer Bewußtlosigkeit

Trotzdem wir den Kranken aufgaben setzten wir die massive Dosierung noch gesteigert fort (*1500 E in 24 Std*) Auf die ersten 680 E begann der bei 1000 mg % liegende Blutzucker endlich abzusinken und am Morgen des 3 Tages war der Kranke gerettet Dazu aber waren 3240 E notwendig

Ähnlich hohe oder noch hohere Zahlen finden sich auch sonst vereinzelt in der Literatur so bei JOSLIN u Mitarb (?) DILLON und DYER (25 Falle mit Blutzucker uber 1000 mg % von denen 9 gerettet werden konnten) WHITE u Mitarb (3620 E) FALTA(Z) (3810 E in 20 Std) BOULIN [(1947) 19000 E] Den kaum noch zu uberbietenden Rekord mit 56080 E in 26 Std halt soviel ich sehe auch heute noch SHEPPARD (1949) W R ROSE u Mitarb konnten zwar mit 7555 E in 45 Std den Blutzucker erheblich senken aber der Kranke starb trotzdem Autoptisch fand sich eine schwere Leberparenchymdegeneration

Alle genannten und zahlreiche andere Kranke waren mit Sicherheit ohne diese massiven Dosen gestorben Unsere Aufgabe hinsichtlich des Insulins im Koma heißt also so lange massive Insulindosen geben bis der Kranke durchgekommen ist oder stirbt (vgl dazu auch GRAFE — Pef Therapiewoche 1955) Naturlich mussen dafur die notigen Insulinmengen zur Verfugung stehen

Bei diesen enormen Dosen ist es besonders wichtig durch Urin und Blutzuckeruntersuchungen in Abstanden von 2—3 Std und entsprechendem Abbau von Insulin eine Hypoglykamie zu vermeiden Uns ist das immer gelungen wobei es ein Gluck ist daß der Blutzucker gewohnlich nicht jah herabsinkt da die Insulinresistenz im abklingenden Koma meist nur langsam zuruckgeht Todliche Hypoglykamien sind aber von BERTRAM u a beschrieben BERTRAM empfiehlt daher mit kleinen verzettelten Dosen zu beginnen was mir recht gefahrlich erscheint

Wenn im Coma diabeticum auch die Insulinbehandlung weitaus an erster Stelle steht so sind doch auch eine Reihe von *Hilfsmaßnahmen* notwendig die nicht außer acht gelassen werden durfen

Alle Komatosen sind mehr oder weniger ausgetrocknet durch enorme Wasser und Salzverluste Das zeigt schon ein Blick auf die Kranken das Aufheben einer Hautfalte die nur langsam wieder zurucksinkt und die Weichheit der Bulbi Am deutlichsten wird es durch eine Blutuntersuchung die eine starke Bluteindickung mit manchmal enorm erhohten Hamoglobin und Zellzahlen ergibt Diese Wasser und Salzmengen mussen unter allen Umstanden ersetzt werden Am besten geschieht das durch intravenose oder subcutane Injektionen oder Tropfklystiere von physiologischer Kochsalz oder Normosallosung Meist genugen 2—4 l doch sind bei sehr starker Exsiccose auch großere Mengen von 6—8 l und mehr erforderlich Von den massiven Dosen von 10—15 l wie sie zum Teil in Amerika ublich sind mochte ich wegen der Belastung von Kreislauforganen und Nieren abraten

Auch Magen und Darmspulungen sind empfohlen JOSLIN u Mitarb spulen in jedem Falle abgesehen vom letzten Stadium der Krankheit den Magen mit physiol Kochsalzlosung da dieses Organ wegen der fast stets vorhandenen Atonie die oft mit Pylorusstenose einhergeht fast immer Flussigkeit oder Speisereste enthalt die evtl regurgitieren konnen wie es in einem Falle von JOHN mit todlichem Ausgang geschah Statt physiol Kochsalzlosung kann man nach CONSTAM auch 3—5%ige Natriumbicarbonicumlosung benutzen

Ich habe mich von der Notwendigkeit einer generellen Magenspulung auch bei Tiefkomatosen nicht uberzeugen konnen Hier genugt meines Erachtens in der Regel das einfache Aushebern Die Gefahr des Regurgitierens beim Spulen erscheint mir großer als der eventuelle Nutzen der totalen Magenentleerung CONSTAM empfiehlt rectale Einlaufe zur Entleerung auch des Darmes und

katheterismus der oft prall gefullten Blase Der Katheter kann dann zweckmaßig fur die fortlaufenden Urinuntersuchungen liegen bleiben

Stark umstritten sind auch heute noch zwei weitere Hilfsmaßnahmen Die Darreichung von Zucker und von Alkali Gegen *Zuckerzufuhr* haben sich fruher schon MINKOWSKI und PETREN in letzter Zeit nachdrucklich vor allem JOSLIN u Mitarb aber auch ASWOOD u Mitarb SPRAGUE u a (Lit bei K BOLLER) ausgesprochen JOSLIN leugnet angesichts der meist vorhandenen sehr hohen Blutzuckerwerte ebenso wie MINKOWSKI ein starkeres Zuckerdefizit im Korper das er meines Erachtens wohl mit 27 g zu niedrig ansetzt wahrend z B SOSKIN und LEVINE es mit 500 g berechnen Andere befurchten eine Verlangerung der Hyperglykamie und eine vermehrte Glykosurie und Polyurie

Bestarkt wurden JOSLIN u Mitarb in ihrer Ablehnung durch den Nachweis von ROOT und CARPENTER daß Zucker im Koma nicht nennenswert oxydiert wird und vor allem durch die nachher noch zu besprechenden neueren Untersuchungen uber das Kaliumdefizit im komatosen Organismus das in den ersten Behandlungsstunden mit hohen Insulindosen schon an sich eintritt aber durch die Glucosezufuhr noch erheblich verstarkt wird (SINDEN TULLIS ROOT) Die ganz uberwiegende Mehrzahl der Kliniker seit C v NOORDEN auch HIMSWORTH BERTRAM GAIDA BOULIN raten zu Zuckerinjektionen zum Teil sogar in großen Mengen

Wir machen eine eventuelle Glucosezufuhr von der Hohe des Blutzuckers abhangig und geben es nur wenn dieser unter 500 mg % liegt

Traubenzuckerlosungen bringen Merck Darmstadt Caloroselosungen (Invertzucker) die Chem Werke Gu trow in großeren Ampullen in den Handel Sehr zweckmäßig ist auch das Lavosan (BOEHRINGER) Fur orale Darreichung kommt auch der billige Maizenazucker in Betracht

Die englischen Kliniker LEE NAIDOS und TORRENS haben versucht durch Parallelversuche die Zuckerfrage zu entscheiden Sie behandelten 26 Falle von schwerstem Coma diabeticum samtlich mit 1200—3000 E Insulin und großen Mengen von Kochsalzlosung (5 68—8 13 l) Die Halfte erhielt zusatzlich 330 g Glucose Die Mortalitat betrug hier 40 % gegen 11 % in der anderen Halfte ohne diesen Zusatz

Wenn auch die Zahl der Kranken klein und die Zuckermenge sehr groß ist und HIMSWORTHS Kritik an der Ungleichartigkeit der Falle eine gewisse Berechtigung besitzt so sprechen doch die geschilderten Resultate zum mindesten nicht fur die Notwendigkeit einer Zuckerzufuhr

In die gleiche Richtung deutet auch eine neue Mitteilung von ROOT und STORY (1950) an einem besonders schweren komatosen mit einem CO Bindungsvermogen von nur 4 4 Vol % der mit 1000 E Insulin auch ohne Zucker und ohne Alkali gerettet werden konnte

Abschließend laßt sich zu dieser Frage hinsichtlich der praktischen Ergebnisse wohl heute sagen daß die Notwendigkeit einer Zuckerzufuhr ebensowenig bewiesen ist wie ihre Schadlichkeit Bei dieser Sachlage sollte man entsprechend dem franzosischen Sprichworte au cas de doute abstiens toi auf die Zuckerzufuhr lieber in der Regel verzichten

Auch hinsichtlich einer *Alkalizufuhr* gehen die Ansichten heute auseinander Fruher waren Alkalimengen von 200—300 g/Tag wie NAUNYN sie zuerst empfahl und ich sie selbst auch manchmal vor der Entdeckung des Insulins gab die einzige Moglichkeit hin und wieder einmal Prakomatose oder Leichtkomatose zu retten Ähnliche Mengen kommen heute naturlich nicht mehr in Betracht Es kann sich hochstens um 20—30 g entweder in Form von Natrium bicarbonicum oder besser noch als Natrium citricum oder Natriumlactat handeln wenn moglich oral oder in isotonischer oder leicht hypertonischer (5 %) Losung

intravenös, niemals natürlich wegen der Ätzwirkungen subcutan oder intramuskulär. Größere Mengen kommen wegen der Gefahr von Krämpfen (BLUM) oder Hirnödem nicht in Betracht.

HARTMANN, BECKER, DIENST, KIENLE und STORTI (unter GROTE), LENTZ, KEPPLER, DUNCAN (Z), BERTRAM, CONSTAM, BÜRGER u. a. treten für kleine Mengen ein. Andere, wie vor allem JOSLIN u. Mitarb., PETERS, KYDD, BUTTLER (Z), BOLLER u. a. halten sie für überflüssig.

Wir sind auch im allgemeinen ohne Alkali ausgekommen, nur bei sehr starker hartnäckiger Acidose und sehr niedriger Alkalireserve geben wir 20—25 g Natriumcitricum oder Natriumlacticum.

Auch hier kann man wohl wie bei der Zuckerzufuhr sagen: nicht unbedingt nötig, aber sicher bei kleinen Mengen nicht schädlich. So kann jeder es halten wie er will. Zur Vereinfachung der an und für sich schon sehr komplizierten Behandlung verzichtet man wohl besser auf diese Zugabe.

Einen neuen Gesichtspunkt für die Komabehandlung brachte 1946 die Entdeckung des *schweren Kaliumdefizits* in diesem Zustand durch HOLLER, dessen Untersuchungen vielfach bestätigt wurden (Lit. bei RENOLD und MARBLE). Durch *die allgemeine Salzverarmung schon vorher und anscheinend erst recht zusätzlich* durch die hohen Insulindosen, die in der Leber zu einer für die Glykogenbildung anscheinend notwendigen K-Retention führen, und ferner durch die großen Flüssigkeitszufuhren sinkt der K-Gehalt von Blut und Gewebe außerordentlich stark ab. Während normalerweise der K-Gehalt im Serum 20—25 mg ‰ beträgt, kann er im Koma auf 7 mg und weniger heruntergehen (FRENKEL u. Mitarb.). K-Bilanzen von DANOWSKI u. Mitarb. u. a. zeigen die oft enormen K-Verluste an.

Die klinischen Folgeerscheinungen treten vor allem an der Muskulatur, am Nervensystem und an den Kreislauforganen auf. Die extreme Muskelschwäche und -schlaffheit der Präkomatösen und Komatösen ist dadurch wesentlich mitbedingt, was mit der osmotischen Theorie der Muskelkontraktion meines früheren Mitarbeiters FLECKENSTEIN in bester Übereinstimmung steht. Besonders gefährlich wird die Situation, wenn die Muskellähmung die Atemmuskulatur ergreift, wie FRENKEL u. Mitarb. das beschrieben, und der Erstickungstod droht. Die schweren Kreislaufveränderungen äußern sich in Herzdilatation, *eventuell* mit Geräuschen, Arythmie, Steigerungen von Arterien- und Venendruck, ausgesprochenem Myocardschaden mit Verlängerung des Kammerkomplexes, abnormen ST- und Veränderungen der T-Zacke im EKG. Alle diese Veränderungen verschwinden ziemlich rasch auf Injektionen von KCl, die auch sehr bald die K-Bilanz positiv gestalten, besonders durch extracelluläre Retentionen (vgl. z. B. W. D. v. SCHÖNBERG). Diese therapeutischen Gaben müssen niedrig bemessen werden, da es sonst leicht zu Herzschädigungen kommt (*elektrokardiographisch verlängertes a-v-Intervall*, Verbreiterung der Initialschwankung und hohes spitzes T) (BURNETT und BURROWS), besonders wenn gleichzeitig Niereninsuffizienz besteht (KEITH und BURCHELL). Deshalb raten JOSLIN und MARBLE zu besonderer Vorsicht und schränken diese Therapie stark ein. Mir scheint sie nur da am Platze, wo ausgesprochene Muskelparesen, Atemschwäche, die sich im Gegensatz zur KUSSMAULschen Atmung meist in einer schnappenden Atmung äußert, und Kreislaufstörungen einsetzen oder *einzusetzen drohen. Man gibt* am besten 1—2 g in 2%iger Lösung, gemischt mit physiologischer Kochsalzlösung 2—3 mal täglich intravenös bei sehr langsamer Injektion, am besten im Tropfklystier. Besteht noch orale Aufnahmemöglichkeit, so kommen orale Gaben von 6—8 mal täglich 0,5 g Kaliumchloratum in Betracht.

Die Erfahrungen über diese Ergänzungstherapie sind noch strittig und daher noch nicht abgeschlossen (neue Beiträge bei NICHOLSON und BRANNING).

Weitere neue therapeutische Bestrebungen in der Komabekämpfung kommen von einer ganz anderen Seite her. Sie knüpfen an die Störung des Brenztraubensäurestoffwechsels an.

Meine früheren Mitarbeiter V. KOHLER und FLECKENSTEIN zeigten (1942), daß *Desoxycorticosteron* im Gegensatz zu Corticosteron den KH-Stoffwechsel günstig beeinflußt. Es senkt beim Diabetiker die Brenztraubensäure im Blute, den Blutzucker und die Glykosurie und wirkt insulinersparend selbst im Koma.

CRAMPTON u. Mitarb., VETTER, SAYERS u. a. haben das bestätigt.

Den gleichen Effekt erzielte auf einem ganz anderen Wege ein Arbeitskreis von Hoffmann-La Roche unter MARKEES. Die Autoren injizierten intravenös Cocarboxylase und Lactoflavin im Koma und sahen dabei eine Insulinersparnis und eine Abkürzung des Komas. Angeblich sollen auch Nachwirkungen des Komas günstig beeinflußt werden. Die bei MARKEES mitgeteilten Beobachtungen verschiedener deutscher, schweizer und französischer Kliniken lauten ermutigend, doch läßt sich heute noch nicht sagen, ob dieser neue therapeutische Weg zur Ergänzung des Insulins praktisch von Bedeutung ist. JOSLIN u. Mitarb. (Z 378) bestreiten das. GYSIN u. Mitarb. raten zu Hyaluronidasezusatz zum Insulin zur besseren und rascheren Wirkung.

Schließlich seien noch weitere *Reihen von Hilfsmaßnahmen* erwähnt, die nur symptomatisch wirken. Alle Komatösen fühlen sich kalt an. Oft herrschen Untertemperaturen; nur kurz ante finem, dann aber ein absolut sicherer Indicator für den bevorstehenden Tod, kann es zu hyperpyretischen Werten bis 42° und mehr kommen.

Zur Verhinderung weiterer Abkühlungen müssen die Kranken Heizkissen, Wärmeflaschen und eventuell bei noch gutem Kreislaufe Lichtbogen zur Erwärmung zusätzlich erhalten, wobei streng darauf zu achten ist, daß bei dem meist reaktionslosen Zustande der Tiefkomatösen keine Verbrennungen auftreten.

Fast immer liegt der *Kreislauf* mehr oder weniger danieder. Im ersten Weltkriege und zum Teil auch in den Nachkriegsjahren des zweiten starben viele Diabetiker nicht im Koma, sondern vorher schon im Kreislaufkollaps, ein Zeichen, wie schwer die Acidose dieses Organsystem belastet.

Schließlich stirbt ja jeder Komatöse am Kreislaufversagen, am „protoplasmatischen Kollaps", wie EPPINGER es nannte.

ROCH und SCIELOUNOFF haben sich eingehend mit der Durchführung der Analeptica im Koma beschäftigt. Sie fanden Adrenalin, Suprarenin, Ephedrin, Sympatol und Veritol am zweckmäßigsten. Bei den beiden ersteren Mitteln ist allerdings zu bedenken, daß sie blutzuckersteigernd wirken. JOSLIN u. Mitarb., NEERGAARDT u. a. verwenden außerdem noch Kampfer, Cardiazol, Coffein oder Coramin. Ich habe in wirklich schweren Fällen von diesen leichten Mitteln keine sichere Wirkung gesehen und bevorzuge daher ebenso wie UMBER, BERTRAM, WIECHMANN, CONSTAM u. a. Strophantin intravenös in kleinen Mengen von 0,25 mg am besten zusammen mit anderen intravenösen Injektionen, vor allem deshalb, weil manche Beobachtungen darauf hindeuten, daß sehr große Flüssigkeitsmengen eine zusätzliche Belastung des Kreislaufs bedeuten. Unter allen Umständen ist Strophantin am Platze, wenn es wie z. B. in dem Falle von FRENKEL und Mitarb. zu einer ausgesprochenen Plusdekompensation des Kreislaufs (im Sinne von WOLLHEIM) mit Stauungen kommt, im Koma allerdings ein seltenes Ereignis.

Die fast stets vorhandene *Nierenschädigung* bedarf keiner besonderen Behandlung, auch wenn sie mit Rest-N-Erhöhungen einhergeht. Sie verschwindet mit der Beseitigung des Komas, sofern nicht schon vorher ein ernstes Nierenleiden bestanden hat.

Zum Schluß noch ein Wort uber die *Bluttransfusionen* als teilweiser Ersatz der physiologischen Kochsalzinjektionen Boller scheint sie zuerst 1933 angeraten zu haben, Schecter Wiesel und Cohn (zit bei Boller) erblicken ihre gunstige Wirkung in ihrer osmotischen Aktivitat und dadurch bedingten langer anhaltenden Blutdrucksteigerung

Neuerdings sind außer Boller auch Sheipe Peters Kydd Eisenman Constam u a wieder warm fur sie eingetreten Joslin u Mitarb empfehlen sie nur bei starken Hypotonien (unter 90 mm Hg systolisch) Ich selbst besitze keine Erfahrungen daruber

Ist das Koma abgeklungen so soll man versuchen mit den Insulindosen sehr rasch wieder auf den Status quo antea zuruckzugehen was meist auch gelingt

Fur den 1 Tag hinterher empfiehlt sich zur Ernahrung 1/2—3/4 l Milch oder 3 × 150 g Brei Gewohnlich kann schon am 2 oder 3 Tag wieder zur ursprunglichen Kost ubergegangen werden

Hinsichtlich der glanzenden Erfolge der modernen Komatherapie sei auf das Kapitel *Prognose* verwiesen

2 Die Insulinbehandlung schwerer Falle (abgesehen vom Koma) Unter schwerer Form der Zuckerkrankheit verstehen wir nach der gegebenen Einteilung die unkomplizierten Falle von Diabetes die der Insulinbehandlung bedurfen weil sonst eine ausreichende Ernahrung nicht moglich ist Maßgebend dafur ist das Verhalten gegenuber einer Standardkost die dem Minimalbedarf entspricht Sie deckt bei einem Menschen mittlerer Konstitution den Calorienbedarf und enthalt pro Kilogramm Gewicht und Tag 1 5—2 0 Kohlenhydrat (etwa 100 g insgesamt) und 1 0 g (etwa 50—60 g insgesamt) Eiweiß Jeder Diabetiker der bei dieser Ernahrung nicht zucker und acidosefrei ist und nicht einen annahernd normalen Blutzucker (im allgemeinen unter 0 12 hochstens 0 15 mg %) dabei hat muß Insulin bekommen Die Indikation ist mithin klar und einfach Dabei ist es naturlich nicht notwendig daß in jedem Falle vor Darreichung des Insulins die Reaktion auf die genannte Standardkost gepruft wird Vielfach sieht man schon aus den gewaltigen Zucker und Keton korperausscheidungen und dem hohen Blutzucker (uber 0 18—0 20%) der beiden ersten Behandlungstage in denen die Diat in der oben geschilderten Weise einzurichten ist daß das Ziel der isolierten diatetischen Behandlung kaum erreicht werden kann Es hieße dann Zeit verlieren trotzdem in die er Richtung noch Versuche zu machen Geradezu gefahrlich ware ein solches Unternehmen wenn die Ketonurie so groß ist daß ein Koma droht Dann muß sofort Insulin gegeben werden Die Hohe des Bedarfes kann naturlich erst allmahlich festgestellt werden Zur ungefahren Orientierung kann der Zuckergehalt des Harns am zweiten Behandlungstage dienen indem man nach Falta ein Glucoseaquivalent 1 1 annimmt Unter Glucoseaquivalent verstehen Falta und seine Schule und ahnlich auch Himsworth die Menge Harnzucker die durch eine Einheit Insulin zum Verschwinden gebracht wird Die Mittelwerte fur dies Aquivalent werden von den einzelnen Autoren [vgl z B Umber (Z) Lichtwitz (Z) Joslin (Z) Thannhauser (Z) Staub u a] sehr verschieden angegeben mit Schwankungen zwischen 1 und 6 g Tatsachlich liegen die Maximalwerte zwischen 6 und 0 14 bzw 0 σ d h im letzteren Falle liegt eine vollige Insulinresistenz vor Leider bestehen also keine festen Beziehungen zwischen Insulinzufuhr und Harnglykoseverminderung am wenigsten gilt das fur die ersten Behandlungstage Somit kann die Angabe 1 1 nicht mehr als ein vorlaufiger Anhaltpunkt fur die Wahl der ersten Dose sein Dies Vorgehen empfiehlt sich aber nur in Fallen schwerer Acidose oder dort wo bereits

früher Insulin gegeben und vertragen wurde. In allen anderen Fällen ist es besser mit kleinen Dosen zu beginnen (10—15 Einheiten) und diese allmählich zu steigern.

Ist die Notwendigkeit der Insulindarreichung erkannt, entweder gleich zu Anfang oder im Verlaufe der S. 746 geschilderten Behandlung, so stehen zwei Wege zur Verfügung. Entweder man geht in der angegebenen Weise wie bei der isolierten diätetischen Behandlung vor und steigt auf dem Wege über zwei Gemüsetage zur Standardkost auf, wobei man mit dem Insulin beginnt, sobald am zweiten Gemüsetage keine Zucker- und Acidosefreiheit erreicht worden ist, oder man gibt sofort die Standardkost. Der letztere Weg ist natürlich der einfachere, verzichtet aber auf die Vorteile der rein diätetischen Entlastung des Kohlenhydrathaushaltes, was hinsichtlich der zu erzielenden Kohlenhydrattoleranz unter Umständen ungünstig sein kann. Ich würde daher im allgemeinen, vor allem für mittelschwere Fälle, das erstere Vorgehen mehr empfehlen.

Mit der Einführung der Standardkost ist die Diät zunächst stabilisiert, höchstens ein- bis zweimal wöchentlich kann sie von einem Gemüsetag unterbrochen werden. Es beginnt nun durch stufenweise Erhöhung der Insulinzufuhr (jeden zweiten Tag um etwa 10 E) das Ausprobieren der minimalen Menge, bei der der Harn zucker- und acetonfrei und der Blutzucker annähernd normal ist. Die Insulininjektionen werden am besten mit Depotpräparaten als Regel möglichst nur ein- bis höchstens zweimal täglich vorgenommen, morgens ½—¾ Std. oder länger vor dem Frühstück und je nach Lebensgewohnheiten und Verteilung der Kohlenhydrate ½ bis ¾ Stunde oder länger vor dem Mittagessen, wenn nötig auch vor der Abendmahlzeit. In Krankenhäusern ist es möglich, durch Verfolg der Blutzuckertageskurven, die bei den einzelnen Diabetikern sehr verschieden verlaufen können, den besten Anhaltspunkt für die Verteilung zu gewinnen. Im allgemeinen liegt der Tiefpunkt der Blutzuckersenkung 5 Std. nach der Insulininjektion, so daß in der Regel die nächste Injektion nicht vor Ablauf dieser gemacht werden sollte. Da der physiologische Tiefpunkt der Blutzuckerkurven meist in die frühen Morgenstunden fällt und so additive Wirkungen mit dem Insulin eintreten können, wäre die zweite Injektion, sofern eine solche notwendig ist, am zweckmäßigsten auf den Mittag zu verlegen, vorausgesetzt, daß zwischen erster und zweiter Mahlzeit mindestens 4—5 Std. liegen. Außerhalb des Krankenhauses bleibt nichts anderes übrig, als die Verteilung auszuprobieren. Stichprobenuntersuchungen des Urins und das evtl. Auftreten leichter hypoglykämischer Symptome liefern dabei wertvolle Anhaltspunkte. Die gleichen Untersuchungen sind wichtig für die Entscheidung der Frage, wie viel Injektionen nötig sind bzw. ob nicht mit einer auszukommen ist, was natürlich stets anzustreben ist.

Da die Aufgabe des Insulins darin besteht, die Kohlenhydrate dem Körper nutzbar zu machen, so müssen diese, vor allem die stark glykosurisch wirkenden, wie Brot, Kartoffeln, Milch usw., ganz vorwiegend auf die Mahlzeiten verteilt werden, die Insulinschutz haben, während an den nicht gesicherten am besten nur Gemüse mit niedrigem Kohlenhydratgehalt verabfolgt werden. Hinsichtlich des Eiweiß- und Fettgehaltes der Kost sind derartige Rücksichten nicht zu nehmen.

Eine wichtige Frage ist die, ob man bei schweren Diabetikern über die Standardkost hinausgehen soll, was natürlich nur unter gleichzeitiger Steigerung der Insulinzufuhr möglich ist. Sie wird am besten bei Besprechung der Dauerkost erörtert.

Eine Sonderbesprechung verdient das Verhalten des Blutzuckers. Der Arzt außerhalb des Krankenhauses wird sich in der Regel nach dem Verhalten des Urins orientieren und die richtige Menge Insulin dann als erreicht ansehen, wenn Zucker und Acetonkörper aus dem Harne verschwunden sind. Verfolgt man gleichzeitig den Blutzucker, wie es notwendig ist, so sieht man oft, daß dieser bei normalem Harnbefunde noch nicht zur Norm zurückgekehrt ist. Es bedarf oft erheblicher

Zum Schluß noch ein Wort uber die *Bluttransfusionen* als teilweiser Ersatz der physiologischen Kochsalzinjektionen Boller scheint sie zuerst 1933 angeraten zu haben Schecter Wiesel und Cohn (zit bei Boller) erblicken ihre gunstige Wirkung in *ihrer osmotischen Aktivitat* und dadurch bedingten langer anhaltenden Blutdrucksteigerung

Neuerdings sind außer Boller auch Shepff Peters Kydd Eisenman Constam u a wieder warm fur sie eingetreten Joslin u Mitarb empfehlen sie nur bei starken Hypotonien (unter 90 mm Hg systolisch) Ich selbst besitze keine Erfahrungen daruber

Ist das Koma abgeklungen so soll man versuchen mit den Insulindosen sehr rasch wieder auf den Status *quo antea zuruckzugehen was meist auch gelingt*

Fur den 1 Tag hinterher empfiehlt sich zur Ernahrung $\frac{1}{2}$—$\frac{3}{4}$ l Milch oder 3 × 150 g Brei Gewohnlich kann schon am 2 oder 3 Tag wieder zur ursprunglichen Kost ubergegangen werden

Hinsichtlich der glanzenden Erfolge der modernen Komatherapie sei auf das Kapitel Prognose verwiesen

2 **Die Insulinbehandlung schwerer Fälle (abgesehen vom Koma)** Unter schwerer Form der Zuckerkrankheit verstehen wir nach der gegebenen Einteilung die unkomplizierten Falle von Diabetes die der Insulinbehandlung bedurfen weil *sonst eine ausreichende Ernahrung nicht moglich ist Maßgebend dafur* ist das Verhalten gegenuber einer Standardkost die dem Minimalbedarf entspricht Sie deckt bei einem Menschen mittlerer Konstitution den Calorienbedarf und enthalt pro Kilogramm Gewicht und Tag 1 5—2 0 Kohlenhydrat (etwa 100 g insgesamt) und 1 0 g (etwa 50—60 g insgesamt) Eiweiß Jeder Diabetiker der bei dieser Ernahrung nicht zucker und acidosefrei ist und nicht einen annahernd normalen Blutzucker (im allgemeinen unter 0 12 hochstens 0 15 mg %) dabei hat *muß* Insulin bekommen Die Indikation ist mithin klar und einfach Dabei ist es naturlich nicht notwendig daß in jedem Falle vor Darreichung des Insulins die Reaktion auf die genannte Standardkost gepruft wird Vielfach sieht man schon aus den gewaltigen Zucker und Ketonkorperausscheidungen und dem hohen Blutzucker (uber 0 18—0 20%) der beiden ersten Behandlungstage in denen die Diat in der oben geschilderten Weise einzurichten ist daß das Ziel der isolierten diatetischen Behandlung kaum erreicht werden kann Es hieße dann Zeit verlieren trotzdem in dieser Richtung noch Versuche zu machen Geradezu gefahrlich ware ein solches Unternehmen wenn die Ketonurie so groß ist daß ein Koma droht Dann muß sofort Insulin gegeben werden Die Hohe des Bedarfes kann naturlich erst allmahlich festgestellt werden *Zur ungefahren Orientierung* kann der Zuckergehalt des Harns am zweiten Behandlungstage dienen indem man nach Falta ein Glucoseaquivalent 1 1 annimmt Unter Glucoseaquivalent verstehen Falta und seine Schule und ahnlich auch Himsworth die Menge Harnzucker die durch eine Einheit Insulin zum Verschwinden gebracht wird Die Mittelwerte fur dies Aquivalent werden von den einzelnen Autoren [vgl z B Umber (Z) Lichtwitz (Z) Joslin (Z) Thannhauser (Z) Staub u a] sehr verschieden angegeben mit Schwankungen zwischen 1 und 6 g Tatsachlich liegen die Maximalwerte zwischen 6 und 0 14 b w 0 g d h im letzteren Falle liegt eine vollige Insulinresistenz vor Leider bestehen also keine festen Beziehungen zwischen Insulinzufuhr und Harnglykoseverminderung am wenigsten gilt das fur die ersten Behandlungstage Somit kann die Angabe 1 1 *nicht mehr als ein vorlaufiger Anhaltpunkt* fur die Wahl der ersten *Dose* sein Dies Vorgehen empfiehlt sich aber nur in Fallen schwerer Acidose oder dort wo bereits

früher Insulin gegeben und vertragen wurde In allen anderen Fällen ist es besser mit kleinen Dosen zu beginnen (10—15 Einheiten) und diese allmählich zu steigern

Ist die Notwendigkeit der Insulindarreichung erkannt entweder gleich zu Anfang oder im Verlaufe der S 746 geschilderten Behandlung so stehen zwei Wege zur Verfügung Entweder man geht in der angegebenen Weise wie bei der isolierten diätetischen Behandlung vor und steigt auf dem Wege über zwei Gemüsetage zur Standardkost auf wobei man mit dem Insulin beginnt sobald am zweiten Gemüsetage keine Zucker und Acidosefreiheit erreicht worden ist oder man gibt sofort die Standardkost Der letztere Weg ist natürlich der einfachere verzichtet aber auf die Vorteile der rein diätetischen Entlastung des Kohlenhydrathaushaltes was hinsichtlich der zu erzielenden Kohlenhydrattoleranz unter Umständen ungünstig sein kann Ich würde daher im allgemeinen vor allem für mittelschwere Fälle das erstere Vorgehen mehr empfehlen

Mit der Einführung der Standardkost ist die Diät zunächst stabilisiert höchstens ein bis zweimal wöchentlich kann sie von einem Gemüsetag unterbrochen werden Es beginnt nun durch stufenweise Erhöhung der Insulinzufuhr (jeden zweiten Tag um etwa 10 E) das Ausprobieren der minimalen Menge bei der der Harn zucker und acetonfrei und der Blutzucker annähernd normal ist Die Insulininjektionen werden am besten mit Depotpräparaten als Pegel möglichst nur ein bis höchstens zweimal täglich vorgenommen morgens $\frac{1}{2}$–$\frac{3}{4}$ Std oder länger vor dem Frühstück und je nach Lebensgewohnheiten und Verteilung der Kohlenhydrate $\frac{1}{2}$ bis $\frac{3}{4}$ Stunde oder länger vor dem Mittagessen wenn nötig auch vor der Abendmahlzeit In Krankenhäusern ist es möglich durch Verfolg der Blutzuckertageskurven die bei den einzelnen Diabetikern sehr verschieden verlaufen können den besten Anhaltspunkt für die Verteilung zu gewinnen Im allgemeinen liegt der Tiefpunkt der Blutzuckersenkung 5 Std nach der Insulininjektion so daß in der Regel die nächste Injektion nicht vor Ablauf dieser gemacht werden sollte Da der physiologische Tiefpunkt der Blutzuckerkurven meist in die frühen Morgenstunden fällt und so additive Wirkungen mit dem Insulin eintreten können wäre die zweite Injektion sofern eine solche notwendig ist am zweckmäßigsten auf den Mittag zu verlegen vorausgesetzt daß zwischen erster und zweiter Mahlzeit mindestens 4—5 Std liegen Außerhalb des Krankenhauses bleibt nichts anderes übrig als die Verteilung auszuprobieren Stichprobenuntersuchungen des Urins und das evtl Auftreten leichter hypoglykämischer Symptome liefern dabei wertvolle Anhaltspunkte Die gleichen Untersuchungen sind wichtig für die Entscheidung der Frage wie viel Injektionen nötig sind bzw ob nicht mit einer auszukommen ist was natürlich stets anzustreben ist

Da die Aufgabe des Insulins darin besteht die Kohlenhydrate dem Körper nutzbar zu machen so müssen diese vor allem die stark glykosurisch wirkenden wie Brot Kartoffeln Milch usw ganz vorwiegend auf die Mahlzeiten verteilt werden die Insulinschutz haben während an den nicht geschützten am besten nur Gemüse mit niedrigem Kohlenhydratgehalt verabfolgt werden Hinsichtlich des Eiweiß und Fettgehaltes der Kost sind derartige Rücksichten nicht zu nehmen

Eine wichtige Frage ist die ob man bei schweren Diabetikern über die Standardkost hinausgehen soll was natürlich nur unter gleichzeitiger Steigerung der Insulinzufuhr möglich ist Sie wird am besten bei Besprechung der Dauerkost erörtert

Eine Sonderbesprechung verdient das Verhalten des Blutzuckers Der Arzt außerhalb des Krankenhauses wird sich in der Regel nach dem Verhalten des Urins orientieren und die richtige Menge Insulin dann als erreicht ansehen wenn Zucker und Acetonkörper aus dem Harne verschwunden sind Verfolgt man gleichzeitig den Blutzucker wie es notwendig ist so sieht man oft daß dieser bei normalem Harnbefunde noch nicht zur Norm zurückgekehrt ist Es bedarf oft erheblicher

Zum Schluß noch ein Wort über die *Bluttransfusionen* als teilweiser Ersatz der physiologischen Kochsalzinjektionen. BOLLER scheint sie zuerst 1933 angeraten zu haben. SCHECTER, WIESEL und COHN (zit. bei BOLLER) erblicken ihre günstige Wirkung in ihrer osmotischen Aktivität und dadurch bedingten länger anhaltenden Blutdrucksteigerung.

Neuerdings sind außer BOLLER auch SHEPPE, PETERS, KYDD, EISENMANN, CONSTAM u. a. wieder warm für sie eingetreten. JOSLIN u. Mitarb. empfehlen sie nur bei starken Hypotonien (unter 90 mm Hg systolisch). Ich selbst besitze keine Erfahrungen darüber.

Ist das Koma abgeklungen, so soll man versuchen, mit den Insulindosen sehr rasch wieder auf den Status quo antea zurückzugehen, was meist auch gelingt.

Für den 1. Tag hinterher empfiehlt sich zur Ernährung 1/2—3/4 l Milch od. 3 × 150 g Brei. Gewöhnlich kann schon am 2. oder 3. Tag wieder zur ursprünglichen Kost übergegangen werden.

Hinsichtlich der glänzenden Erfolge der modernen Komatherapie sei auf das Kapitel Prognose verwiesen.

2. Die Insulinbehandlung schwerer Fälle (abgesehen vom Koma). Unter schwerer Form der Zuckerkrankheit verstehen wir nach der gegebenen Einteilung die unkomplizierten Fälle von Diabetes, die der Insulinbehandlung bedürfen, weil sonst eine ausreichende Ernährung nicht möglich ist. Maßgebend dafür ist das Verhalten gegenüber einer Standardkost, die dem Minimalbedarf entspricht. Sie deckt bei einem Menschen mittlerer Konstitution den Calorienbedarf und enthält pro Kilogramm Gewicht und Tag 1,5—2,0 Kohlenhydrat (etwa 100 g insgesamt) und 1,0 g (etwa 50—60 g insgesamt) Eiweiß. Jeder Diabetiker, der bei dieser Ernährung nicht zucker- und acidofrei ist und nicht einen annähernd normalen Blutzucker (im allgemeinen unter 0,12, höchstens 0,15 mg %) dabei hat, muß Insulin bekommen. Die Indikation ist mithin klar und einfach. Dabei ist es natürlich nicht notwendig, daß in jedem Falle vor Darreichung des Insulins die Reaktion auf die genannte Standardkost geprüft wird. Vielfach sieht man schon aus den gewaltigen Zucker- und Ketonkörperausscheidungen und dem hohen Blutzucker (über 0,18—0,20%) der beiden ersten Behandlungstage, in denen die Diät in der oben geschilderten Weise einzurichten ist, daß das Ziel der isolierten diätetischen Behandlung kaum erreicht werden kann. Es hieße dann Zeit verlieren, trotzdem in dieser Richtung noch Versuche zu machen. Geradezu gefährlich wäre ein solches Unternehmen, wenn die Ketonurie so groß ist, daß ein Koma droht. Dann muß sofort Insulin gegeben werden. Die Höhe des Bedarfes kann natürlich erst allmählich festgestellt werden. Zur ungefähren Orientierung kann der Zuckergehalt des Harns am zweiten Behandlungstage dienen, indem man nach FALTA ein Glucoseäquivalent 1 : 1 annimmt. Unter Glucoseäquivalent verstehen FALTA und seine Schule und ähnlich auch HIMSWORTH die Menge Harnzucker, die durch eine Einheit Insulin zum Verschwinden gebracht wird. Die Mittelwerte für dies Äquivalent werden von den einzelnen Autoren [vgl. z. B. UMBER (Z), LICHTWITZ (Z), JOSLIN (Z), THANNHAUSER (Z), STAUB u. a.] sehr verschieden angegeben mit Schwankungen zwischen 1 und 6 g. Tatsächlich liegen die Maximalwerte zwischen 6 und 0,14 bzw. 0 g, d. h. im letzteren Falle liegt eine völlige Insulinresistenz vor. Leider bestehen also keine festen Beziehungen zwischen Insulinzufuhr und Harnglykoseverminderung, am wenigsten gilt das für die ersten Behandlungstage. Somit kann die Angabe 1 : 1 nicht mehr als ein vorläufiger Anhaltpunkt für die Wahl der ersten Dose sein. Dies Vorgehen empfiehlt sich aber nur in Fällen schwerer Acidose oder dort, wo bereits

früher Insulin gegeben und vertragen wurde. In allen anderen Fällen ist es besser, mit kleinen Dosen zu beginnen (10—15 Einheiten) und diese allmählich zu steigern.

Ist die Notwendigkeit der Insulindarreichung erkannt, entweder gleich zu Anfang oder im Verlaufe der S. 746 geschilderten Behandlung, so stehen zwei Wege zur Verfügung. Entweder man geht in der angegebenen Weise wie bei der isolierten diätetischen Behandlung vor und steigt auf dem Wege über zwei Gemüsetage zur Standardkost auf, wobei man mit dem Insulin beginnt, sobald am zweiten Gemüsetage keine Zucker- und Acidosefreiheit erreicht worden ist, oder man gibt sofort die Standardkost. Der letztere Weg ist natürlich der einfachere, verzichtet aber auf die Vorteile der rein diätetischen Entlastung des Kohlenhydrathaushaltes, was hinsichtlich der zu erzielenden Kohlenhydrattoleranz unter Umständen ungünstig sein kann. Ich würde daher im allgemeinen — vor allem für mittelschwere Fälle — das erstere Vorgehen mehr empfehlen.

Mit der Einführung der Standardkost ist die Diät zunächst stabilisiert; höchstens ein- bis zweimal wöchentlich kann sie von einem Gemüsetag unterbrochen werden. Es beginnt nun durch stufenweise Erhöhung der Insulinzufuhr (jeden zweiten Tag um etwa 10 E) das Ausprobieren der minimalen Menge, bei der der Harn zucker- und acetonfrei und der Blutzucker annähernd normal ist. Die Insulininjektionen werden am besten mit Depotpräparaten als Pegel möglichst nur ein- bis höchstens zweimal täglich vorgenommen, morgens ½—¾ Std. oder länger vor dem Frühstück und je nach Leben gewohnheiten und Verteilung der Kohlenhydrate ½ bis ¾ Stunde oder länger vor dem Mittagessen, wenn nötig auch vor der Abendmahlzeit. In Krankenhäusern ist es möglich, durch Verfolg der Blutzuckertageskurven, die bei den einzelnen Diabetikern sehr verschieden verlaufen können, den besten Anhaltspunkt für die Verteilung zu gewinnen. Im allgemeinen liegt der Tiefpunkt der Blutzuckersenkung 5 Std. nach der Insulininjektion, so daß in der Regel die nächste Injektion nicht vor Ablauf dieser gemacht werden sollte. Da der physiologische Tiefpunkt der Blutzuckerkurven meist in die frühen Morgenstunden fällt und so additive Wirkungen mit dem Insulin eintreten können, wäre die zweite Injektion, sofern eine solche notwendig ist, am zweckmäßigsten auf den Mittag zu verlegen, vorausgesetzt, daß zwischen erster und zweiter Mahlzeit mindestens 4—5 Std. liegen. Außerhalb des Krankenhauses bleibt nichts anderes übrig, als die Verteilung auszuprobieren. Stichprobenuntersuchungen des Urins und das evtl. Auftreten leichter hypoglykämischer Symptome liefern dabei wertvolle Anhaltspunkte. Die gleichen Untersuchungen sind wichtig für die Entscheidung der Frage, wie viel Injektionen nötig sind bzw. ob nicht mit einer auszukommen ist, was natürlich stets anzustreben ist.

Da die Aufgabe des Insulins darin besteht, die Kohlenhydrate dem Körper nutzbar zu machen, so müssen diese, vor allem die stark glykosurisch wirkenden wie Brot, Kartoffeln, Milch usw. ganz vorwiegend auf die Mahlzeiten verteilt werden, die Insulinschutz haben, während an den nicht gesicherten am besten nur Gemüse mit niedrigem Kohlenhydratgehalt verabfolgt werden. Hinsichtlich des Eiweiß- und Fettgehaltes der Kost sind derartige Rücksichten nicht zu nehmen.

Eine wichtige Frage ist die, ob man bei schweren Diabetikern über die Standardkost hinaus gehen soll, was natürlich nur unter gleichzeitiger Steigerung der Insulinzufuhr möglich ist. Sie wird am besten bei Besprechung der Dauerkost erörtert.

Eine Sonderbesprechung verdient das Verhalten des Blutzuckers. Der Arzt außerhalb des Krankenhauses wird sich in der Regel nach dem Verhalten des Urins orientieren und die richtige Menge Insulin dann als erreicht ansehen, wenn Zucker und Acetonkörper aus dem Harne verschwunden sind. Verfolgt man gleichzeitig den Blutzucker, wie es notwendig ist, so sieht man oft, daß dieser bei normalem Harnbefunde noch nicht zur Norm zurückgekehrt ist. Es bedarf oft erheblicher

Zum Schluß noch ein Wort über die *Bluttransfusionen* als teilweiser Ersatz der physiologischen Kochsalzinjektionen. BOLLER scheint sie zuerst 1933 angeraten zu haben. SCHECTER, WIESEL und COHN (zit. bei BOLLER) erblicken ihre günstige Wirkung in ihrer osmotischen Aktivität und dadurch bedingten länger anhaltenden Blutdrucksteigerung.

Neuerdings sind außer BOLLER auch SHEPPE, PETERS, KYDD, EISENMANN, CONSTAM u. a. wieder warm für sie eingetreten. JOSLIN u. Mitarb. empfehlen sie nur bei starken Hypotonien (unter 90 mm Hg systolisch). Ich selbst besitze keine Erfahrungen darüber.

Ist das Koma abgeklungen, so soll man versuchen, mit den Insulindosen sehr rasch wieder auf den Status quo antea zurückzugehen, was meist auch gelingt. Für den 1. Tag hinterher empfiehlt sich zur Ernährung 1—3/4 l Milch oder 3 × 150 g Brei. Gewöhnlich kann schon am 2. oder 3. Tag wieder zur ursprünglichen Kost übergegangen werden.

Hinsichtlich der glänzenden Erfolge der modernen Komatherapie sei auf das Kapitel Prognose verwiesen.

2. Die Insulinbehandlung schwerer Fälle (abgesehen vom Koma). Unter schwerer Form der Zuckerkrankheit verstehen wir nach der gegebenen Einteilung die unkomplizierten Fälle von Diabetes, die der Insulinbehandlung bedürfen, weil sonst eine ausreichende Ernährung nicht möglich ist. Maßgebend dafür ist das Verhalten gegenüber einer Standardkost, die dem Minimalbedarf entspricht. Sie deckt bei einem Menschen mittlerer Konstitution den Calorienbedarf und enthält pro Kilogramm Gewicht und Tag 1,5—2,0 Kohlenhydrat (etwa 100 g insgesamt) und 1,0 g (etwa 50—60 g insgesamt) Eiweiß. Jeder Diabetiker, der bei dieser Ernährung nicht zucker- und acidosefrei ist und nicht einen annähernd normalen Blutzucker (im allgemeinen unter 0,12, höchstens 0,15 mg %) dabei hat, muß Insulin bekommen. Die Indikation ist mithin klar und einfach. Dabei ist es natürlich nicht notwendig, daß in jedem Falle vor Darreichung des Insulins die Reaktion auf die genannte Standardkost geprüft wird. Vielfach sieht man schon aus den gewaltigen Zucker- und Ketonkörperausscheidungen und dem hohen Blutzucker (über 0,18—0,20%) der beiden ersten Behandlungstage, in denen die Diät in der oben geschilderten Weise einzurichten ist, daß das Ziel der isolierten diätetischen Behandlung kaum erreicht werden kann. Es hieße dann Zeit verlieren, trotzdem in dieser Richtung noch Versuche zu machen. Geradezu gefährlich wäre ein solches Unternehmen, wenn die Ketonurie so groß ist, daß ein Koma droht. Dann muß sofort Insulin gegeben werden. Die Höhe des Bedarfes kann natürlich erst allmählich festgestellt werden. Zur ungefähren Orientierung kann der Zuckergehalt des Harns am zweiten Behandlungstage dienen, indem man nach FALTA ein Glucoseäquivalent 1 : 1 annimmt. Unter Glucoseäquivalent verstehen FALTA und seine Schule und ähnlich auch HIMSWORTH die Menge Harnzucker, die durch eine Einheit Insulin zum Verschwinden gebracht wird. Die Mittelwerte für dies Äquivalent werden von den einzelnen Autoren [vgl. z. B. UMBER (Z), LICHTWITZ (Z), JOSLIN (Z), THANNHAUSER (Z), STAUB u. a.] sehr verschieden angegeben mit Schwankungen zwischen 1 und 6 g. Tatsächlich liegen die Maximalwerte zwischen 6 und 0,14 bzw. 0 g, d. h. im letzteren Falle liegt eine völlige Insulinresistenz vor. Leider bestehen also keine festen Beziehungen zwischen Insulinzufuhr und Harnglykoseverminderung, am wenigsten gilt das für die ersten Behandlungstage. Somit kann die Angabe 1 : 1 nicht mehr als ein vorläufiger Anhaltpunkt für die Wahl der ersten Dose sein. Dies Vorgehen empfiehlt sich aber nur in Fällen schwerer Acidose oder dort, wo bereits

seelische Erregungen, starke körperliche Anstrengungen, kleine Infektionen, selbst Witterungsschwankungen, besonders kühn und Einbruch von Kaltfronten (THALHAMMER u. GRESSEL), vereinzelt sogar, wie ich es kürzlich sah, länger dauernde direkte Sonneneinwirkung können ihn beeinflussen.

Für den *Aufbau der Dauerdiät mit Insulin* gelten die gleichen Gesichtspunkte wie für die Dauerdiät ohne Insulin (S. 741). Bei der festen Verknüpfung von Insulin und Kohlenhydratzufuhr muß man den individuellen Lebens- und Ernährungsverhältnissen ganz besondere Aufmerksamkeit zuwenden. Einspritzungszeiten und Mahlzeiten müssen so gewählt werden, wie sie für den Kranken später am besten sind. Das gleiche gilt für die Ausprobierung der von ihm beliebten Kohlenhydrate. Die Kranken müssen immer wieder darauf hingewiesen werden, daß die Insulin- und die Kohlenhydratmenge genau aufeinander eingestellt sind, so daß auch eine Abänderung der Nahrung nicht vorgenommen werden kann. Ferner muß der Kranke selbst oder seine nächste Umgebung die Technik der Insulininjektionen lernen. Abgesehen von ganz besonders gelagerten Fällen ist es nicht ratsam, ihn auf die Hilfe eines Arztes oder einer Gemeindeschwester zu verweisen, da solche Abhängigkeiten große Gefahren mit sich bringen können.

Besonders zu erörtern ist die Frage, ob und in welchem Umfange die Zusammensetzung der Kost für die Dauerdiät geändert werden soll, insbesondere ihr Kohlenhydratgehalt gesteigert werden kann. Daß der Caloriengehalt der Kost auf die Höhe des häuslichen Bedarfes, auch während der Arbeit, gebracht werden muß, ist selbstverständlich. Im allgemeinen empfiehlt es sich aber nicht, den Kohlenhydratgehalt zu steigern, da das gleichbedeutend ist mit einer Erhöhung der Insulinzufuhr. Mit den meisten Forschern stehe ich auf dem Standpunkte, daß man angesichts der Nebenwirkungen und Gefahren mit möglichst wenig Insulin auskommen soll. Der Insulinbedarf steigt meist nicht parallel der Kohlenhydratzufuhr an, sondern in viel geringeren Progressionen. Das ist auch der Grund, warum die Hoffnung so vieler Diabetiker, daß das Insulin ihnen die Einhaltung ihrer gewöhnlichen Eßweise ermögliche, nicht in Erfüllung gehen kann. Für leichte Fälle mag das, wie PORGES und ADLERSBERG sowie SANSUM gezeigt haben, vielleicht vereinzelt gelten, nicht aber für die schweren, die nicht einmal die Standardkost ohne Insulin vertragen können.

Immerhin darf auch in diesem Punkte nicht schematisch vorgegangen werden, denn es gibt Kranke, denen die relativ niedrigen Kohlenhydratmengen der Standardkost eine zu große Entbehrung bedeuten, so daß sie die darauf basierte Dauerkost zu Hause doch nicht innehalten werden. Dann kann man, zumal bei geringem Insulinbedarf, ruhig Konzessionen machen und die Kohlenhydratzufuhr (und entsprechend natürlich auch das Insulin) auf den minimal gewünschten Betrag von maximal 1—1½ g Kh pro kg Sollgewicht erhöhen. Freigebiger kann man mit der Eiweißerhöhung sein, doch sollte der Betrag von 2—3 g pro Körperkilo im allgemeinen nicht überschritten werden. Natürlich ist in jedem Falle auszuprobieren, ob und wie die Stoffwechsellage sich dadurch ändert. In mittelschweren Fällen sollte immer versucht werden, die Nahrung so zu verteilen, daß nur eine Injektion von Insulin nötig ist. Geht der Tagesbedarf über 50—60 E hinaus, so wird das nur selten möglich sein, am ehesten noch mit dem Long-Insulin (Hoechst).

Bisher wurden nur die allgemeinen Gesichtspunkte und das Verfahren bei Verwendung von Standart- oder krystallinischem Insulin besprochen. Dank der großen Erfindung von HAGEDORN u. seinen Mitarb. (1937) stehen uns heute außerdem die physiologisch viel zweckmäßigeren Depotpräparate oder Mischpräparate von Standart- bzw. krystallinischem Insulin mit Depotpräparaten zu Gebote, und es entsteht die Frage, welcher Präparatenart wir den Vorzug geben sollen. Diese

Steigerungen der Insulindosen um dies *Ziel zu erreichen zumal* bei Sklerotikern und Nierenkranken mit ihrer hohen Nierenschwelle fur den Zucker (bis 300 mg % und mehr) Manchmal gelingt dies uberhaupt nicht Ich rate sich dann mit einer Erniedrigung des Blutzuckers auf 0 15% zu begnugen vorausgesetzt daß nicht bei Stichprobenuntersuchungen des Harns doch noch Zucker gefunden wird

In der ganz uberwiegenden Mehrzahl der Falle kommt man in der geschilderten Weise leicht zum Ziele Es bleibt aber ein kleiner Prozentsatz der erhebliche *Schwierigkeiten macht* Dazu gehoren die sog insulinfraktaren Falle bei denen das Ziel der Insulintherapie uberhaupt nicht erfullt werden kann ferner solche in denen dazu unverhaltnismaßig große Mengen Insulin (100—250 E) notig sind Schließlich nehmen auch Kranke mit einer besonders starken und vor allem hartnackigen Acidose eine Sonderstellung ein

Die insulinrefraktaren Falle gehoren zum großten Teile nicht in dies Kapitel hinein da es sich meist um Komplikationen mit schweren infektiosen Erkrankungen handelt Sie sollen spater als gesonderte Gruppe besprochen werden

In anderen sehr schweren Fallen zeigt sich daß auch ohne jede Komplikation eine gewisse Insulinresistenz besteht indem zwar der Kohlenhydratstoffwechsel auf Insulin reagiert und das Ziel die Zucker und *Acetonfreiheit* erreicht wird aber erst bei ganz unverhaltnismaßig großen Mengen verschwinden die letzten Gramm Zucker aus dem Harne Schon bei weniger schweren Fallen sieht man oft daß die letzten Spuren Zucker am schwersten weichen der beste Beweis dafur daß es einen willkurlichen Schematismus bedeutet von einem Glykoseaquivalent des Insulins zu sprechen Das gilt nicht einmal fur den gleichen Menschen in den einzelnen Stadien der Behandlung Kurz vor der definitiven Entzuckerung sind *oft zur Beseitigung von 1 g Harnzucker 10 und mehr Einheiten notig* E entsteht mithin die Frage ob unter allen Umstanden selbst um den Preis gewaltiger Dosen von 150—200 E und daruber Zuckerfreiheit bei an und fur sich reagierenden Fallen erzwungen werden muß Ich mochte im allgemeinen nicht dazu raten vor allem nicht bei einer ambulanten Behandlung Acetonfreiheit muß unter allen Umstanden erzielt werden Im Krankenhaus bestehen bei genauer Beaufsichtigung der Zuckerkranken keine besonderen Bedenken wenn zur Fest*stellung des Minimalbedarfs sehr hohe Dosierungen an einigen Tagen* vorgenommen werden Im allgemeinen ist aber dabei zu bedenken daß gleichzeitig mit der Hohe der Dosen die Nebenwirkungen und Gefahren der Behandlung wachsen Diat und Insulin sind so genau aufeinander eingestellt daß der Fortfall von 20 oder 30 g Kohlenhydrat sei es infolge von fehlendem Appetit oder Vergeßlichkeit des Kranken oder gar durch Erbrechen zumal bei hoher Dosierung sofort hypoglykamischer Erscheinungen hervorrufen kann

*So wird man sich in Fallen mit besonders großem Insulin*bedarf damit zufrieden geben wenn Aceton ganz verschwunden ist und Zucker unter 1% (= 10—20 g pro Tag) im Harne vorhanden sind

In anderen auch relativ seltenen Fallen weicht zwar der Zucker aber die Ketonurie erweist sich als sehr hartnackig und verschwindet erst *allmahlich* bei weiterer starker Steigerung der Insulinzufuhr Diese Kranken haben anscheinend eine so große Neigung zur Acidose daß fur sie der Kohlenhydratgehalt der Standardkost *nicht* ausreichend ist Steigert man ihn langsam bei zunachst unveranderter Insulinzufuhr so verschwindet allmahlich die Ketonurie Vielfach kommt es dann aber zur Glykosurie so daß auch die Insulinmenge gesteigert werden muß Die Kohlenhydrat und ihr folgend die Insulinzufuhr ist unter allen Umstanden so lange zu steigern bis die Ketonurie vollig geschwunden ist *Es gelingt* das auch schließlich in allen Fallen Der Insulinbedarf ist nicht immer eine konstante Große vor allem nicht bei Kindern und vegetativ labilen Frauen Die Periode

seelische Erregungen, starke körperliche Anstrengungen, kleine Infektionen, selbst Witterungsschwankungen, besonders Föhn und Einbruch von Kaltfronten (THALHAMMER u. GRESSEL), vereinzelt sogar, wie ich es kürzlich sah, langer dauernde direkte Sonneneinwirkung können ihn beeinflussen.

Für den *Aufbau der Dauerdiät mit Insulin* gelten die gleichen Gesichtspunkte wie für die Dauerdiät ohne Insulin (S. 741). Bei der festen Verknüpfung von Insulin und Kohlenhydratzufuhr muß man den individuellen Lebens- und Ernährungsverhältnissen ganz besondere Aufmerksamkeit zuwenden. Einspritzungszeiten und Mahlzeiten müssen so gewählt werden, wie sie für den Kranken später am besten sind. Das gleiche gilt für die Ausprobierung der von ihm beliebten Kohlenhydrate. Die Kranken müssen immer wieder darauf hingewiesen werden, daß die Insulin- und die Kohlenhydratmenge genau aufeinander eingestellt sind, so daß auch eine Abänderung der Nahrung nicht vorgenommen werden kann. Ferner muß der Kranke selbst oder seine nächste Umgebung die Technik der Insulininjektionen lernen. Abgesehen von ganz besonders gelagerten Fällen ist es nicht ratsam, ihn auf die Hilfe eines Arztes oder einer Gemeindeschwester zu verweisen, da solche Abhängigkeiten große Gefahren mit sich bringen können.

Besonders zu erörtern ist die Frage, ob und in welchem Umfange die Zusammensetzung der Kost für die Dauerdiät geändert werden soll, insbesondere ihr Kohlenhydratgehalt gesteigert werden kann. Daß der Caloriengehalt der Kost auf die Höhe des häuslichen Bedarfes, auch während der Arbeit, gebracht werden muß, ist selbstverständlich. Im allgemeinen empfiehlt es sich aber nicht, den Kohlenhydratgehalt zu steigern, da das gleichbedeutend ist mit einer Erhöhung der Insulinzufuhr. Mit den meisten Forschern stehe ich auf dem Standpunkte, daß man angesichts der Nebenwirkungen und Gefahren mit möglichst wenig Insulin auskommen soll. Der Insulinbedarf steigt meist nicht parallel der Kohlenhydratzufuhr an, sondern in viel geringeren Progressionen. Das ist auch der Grund, warum die Hoffnung so vieler Diabetiker, daß das Insulin ihnen die Einhaltung ihrer gewohnlichen Eßweise ermögliche, nicht in Erfüllung gehen kann. Für leichte Fälle mag das, wie PORGES und ADLERSBERG sowie SANSUM gezeigt haben, vielleicht vereinzelt gelten, nicht aber für die schweren, die nicht einmal die Standardkost ohne Insulin vertragen können.

Immerhin darf auch in diesem Punkte nicht schematisch vorgegangen werden, denn es gibt Kranke, denen die relativ niedrigen Kohlenhydratmengen der Standardkost eine zu große Entbehrung bedeuten, so daß sie die darauf basierte Dauerkost zu Hause doch nicht innehalten werden. Dann kann man, zumal bei geringem Insulinbedarf, ruhig Konzessionen machen und die Kohlenhydratzufuhr (und entsprechend natürlich auch das Insulin) auf den minimal gewünschten Betrag von maximal 3—3,5 g Kh pro kg Sollgewicht erhöhen. Freigebiger kann man m. E. bei besonderen Wünschen der Kranken mit der Eiweißerhöhung sein, doch sollte der Betrag von 2—3 g pro Körperkilo im allgemeinen nicht überschritten werden. Natürlich ist in jedem Falle auszuprobieren, ob und wie die Stoffwechsellage sich dadurch ändert. In mittelschweren Fällen sollte immer versucht werden, die Nahrung so zu verteilen, daß nur eine Injektion von Insulin nötig ist. Geht der Tagesbedarf über 50—60 E heraus, so wird das nur selten möglich sein, am ehesten noch mit dem Long Insulin (Hoechst).

Bisher wurden nur die allgemeinen Gesichtspunkte und das Verfahren bei Verwendung von Standart- oder kristallinischem Insulin besprochen. Dank der großen Erfindung von HAGEDORN u. seinen Mitarb. (193) stehen uns heute außerdem die physiologisch viel zweckmäßigeren Depotpräparate oder Mischpräparate von Standart- bzw. kristallinischem Insulin mit Depotpräparaten zu Gebote, und es entsteht die Frage, welcher Präparatenart wir den Vorzug geben sollen. Die ...

Frage ist wohl heute wo wir vor allem uber außerst zweckmaßige Mischpraparate verfugen hinsichtlich der unkomplizierten Falle von Zuckerkrankheit ganz allgemein im Sinne der Depotpraparate entschieden

Eine Ausnahme machen nur die sehr labilen Diabetiker meist Kinder oder vegetativ stigmatisierte Frauen die nur in einer schmalen Zone normalisiert werden konnen und daher sehr leicht zwischen starkerer Hyperglykamie und Hypoglykamie hin und herschwanken

Woodyat Zondek u a haben solche relativ seltenen Falle (etwa 3—5% der Gesamtzahl) beschrieben und auch ich kenne sie Hier ist die verzogernde Wirkung der Depotpraparate zu unkontrollierbar und hinsichtlich der Hypoglykamie zu unsicher so daß man gezwungen ist taglich mehrfache (2—3) kleine Injektionen von Altinsulin in genau ausprobiertem Abstand von der Nahrungsaufnahme an der Hand von Blutzuckertageskurven vorzunehmen

Boller (Z) riet vor allem Arzten ohne großere Erfahrung auf die ein Gebiete an zunachst ihre *Kranken auf Standardpraparate und dann* erst *auf Depot*praparate einzustellen Diese Anweisung scheint mir wenig zweckmaßig da sie eine *zeitraubende Doppeleinstellung erfordert* Neue Kranke sollten daher in der Regel gleich auf Depot oder Mischpraparate eingestellt werden bei alten mittelschweren Fallen kann man von einer Umstellung absehen wenn sie auf *eine Altinsulininjektion* gut eingestellt sind und sich dabei wohl fuhlen und leistungsfahig sind

Wahrend die Einstellung bei schweren vor *allem acidotischen Fallen* in der Regel im Krankenhause erfolgen sollte ist das bei mittelschweren Fallen auch ambulant moglich sofern guter Wille und große Gewissenhaftigkeit vorhanden sind

Das zeigen vor allem die *großen Erfahrungen von* Greiff *(Z) in seiner 23000 Kranke umfassenden Diabetikerzentrale in Berlin* Greiff *beginnt* gleich mit 20 E Depot Insulin und steigert wenn notig bei einer Standardkost von 100—200 g Vollkornbrot und 250 g Kartoffel die Menge allmahlich um 4 — 8 E in mehrtagigen Intervallen Zur Kontrollierung der Einstellung und wenn moglich Verbesserung der Kh Toleranz rat er zu einer jahrlichen Kur in einem *Diabetikerheim* In Amerika sind fur solche Zwecke vor allem bei *Jugend*lichen auf Initiative von Joslin besondere *Diabetikercamps* eingerichtet

Die große Überlegenheit der Depotpraparate uber die alten rasch wirkenden Praparate geht aus der folgenden vergleichenden Tabelle 100 meines fruheren Mitarbeiters F Strieck welche 48 schwere Diabetiker unserer Klinik die erst mit Standard dann mit Depotinsulin behandelt wurden umfaßt deutlich hervor

Tabelle 100 *Erfolge der Umstellungen von Standardinsulin auf Depotinsulin (nach* F Strieck)

Zahl d Behandelten 48	Nüchternblutzucker (mittel) mg	Harnzucker (mittel) g	Kh der Nahrung (mittel) g	Standard Insulin bzw Protamin zink Insulin (mittel) E	Zahl der notwendigen Injektionen
Vor Umstellung	158	0 9	102	49 9	2 1
Nach Umstellung	104	0 2	144	40 2	1 2
Differenz (±) in %	— 34%	— 78%	+ 44%	— 14%	— 43 %

Die letzte Zeile der Tabelle zeigt die großen Fortschritte der Behandlung mit Depotpraparaten in Durchschnittswerten Im gunstigsten Falle war das *Protamin*zinkinsulin dem Standardinsulin um das 4fache uberlegen indem bei der Halfte des Depotpraparates die doppelte Menge Kh toleriert werden konnte

Die Anwendung der Depotpraparate erfordert wegen ihrer langsam eintretenden und langsam abklingenden Wirkung die sich uber 24 und mehr Stunden erstrecken kann ein etwas anderes Vorgehen als bei dem Standard oder kristallinischen Insulin Um schon dem Fruhstuck Schutz zu verleihen werden die Injektionen zweckmaßig 1½—2 Std vor dem Fruhstuck vorgenommen Dieses soll nur 20% der Gesamt Kh in Form von Brot Kartoffeln und sonstigen Cerealien enthalten Die Hauptmenge von 50—60% soll beim Mittagessen gegeben werden der Rest am Abend Dabei ist es wunschenswert daß worauf BOLLER mit Recht kurzlich hinwies das Abendessen nicht um 6—6½ Uhr wie es oft geschieht eingenommen wird sondern erst um 7½—8 Uhr vor allem dann wenn eine 2 Injektion die gewohnlich kleiner genommen werden kann als die erste sich als notig erweist

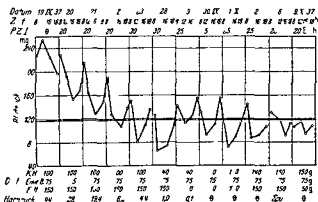


Abb 65 Beispiel für die Durchführung einer Depotinsulinbehandlung (nach F STRIECK)

Prinzipiell mindestens 2mal oder noch haufiger Depotpraparate zu injizieren wie DEPISCH (Z) es vorschlagt halte ich wegen der Belastigung der Kranken und der Gefahr von Summierungseffekten wenig zweckmaßig Eine 3 Injektion wird sich bei Depotpraparaten fast immer vermeiden lassen

Sofern nicht ein sehr schwerer Diabetes mit Ketonurie und starker Glykosurie vorliegt empfiehlt es sich bei bisher noch nicht insulinierten Kranken mit einer kleinen Dose von 10—15 E Depotinsulin zu beginnen Sollte schon vorher Insulin gegeben sein so wird man die letzte fruhere Menge als Anfangsdosis nehmen Die Steigerung der Anfangsmenge muß langsam vorgenommen werden da ein Urteil ob eine weitere Erhohung notwendig wird gewohnlich erst nach 2 bis 4 Tagen moglich ist

Es ist selbstverstandlich daß die Kost gleichzeitig keine Anderung ihrer Zusammensetzung hinsichtlich der Hauptkohlenhydrate erfahren darf da sich sonst der Insulinbedarf unkontrollierbar andert Sollte man mit einer Einzeldosis von hochstens 50—60 E nicht auskommen so ist eine zweite am zweckmaßigsten 1—2 Std vor einem spaten Abendessen zu verabfolgen Die obige Abb 65 einer Beobachtung meiner fruheren Klinik von F STRIECK entnommen gibt ein Beispiel für die Durchfuhrung der Depotbehandlung mit den zur Beurteilung notwendigen Angaben

Sie zeigt vor allem den langsam eintretenden Effekt der Depotpraparate Wahrend zu Anfang der Blutzucker mit 20 E Protaminzinkinsulin bei 100 g Kh

den neuesten Erfahrungen von JOSLIN u. Mitarb. (1952) nur noch 1,8% der Zuckerkranken im Koma sterben. Diese Zahl ist aber noch zu niedrig gegenüber der Menge, die an und für *sich hätte gerettet werden können*. Jedes Präkoma, d. h. jeder Kranke mit ausgesprochener KUSSMAULscher Atmung, kann gerettet werden, wenn es richtig erkannt wird. Ebenso herrscht Einigkeit darüber, daß das ausgebildete Koma in den ersten Stunden in der Regel noch eine günstige Prognose hat, die sich aber stündlich zunehmend verschlechtert, weil dann die im Organismus bereits eingetretenen Schädigungen nicht mehr reversibel sind. Zu spätes Erkennen des Ernstes der Situation bei dem Kranken und seiner Umgebung und zu späte und zu unwirksame Hilfe (oft zu kleine Dosen Insulin) von seiten des *zuerst gerufenen Arztes sind die Ursachen der immer noch viel zu hohen Mortalität* im Koma. Die wirksamste Therapie ist natürlich auch hier die Prophylaxe, die Verhinderung des Komas durch rechtzeitige Erkennung und konsequente Behandlung der Krankheit.

Jeder Kranke, der einmal ein Koma überstanden hat, ist natürlich als besonders gefährdet zu betrachten, obwohl manchmal erstaunliche Besserungen vorkommen. Am traurigsten sind die allerdings sehr seltenen Fälle, in denen die Komagefahr eine so dauernde ist, daß die Kranken lange Zeit nur noch im Kranken*haus mit Insulin und geeigneter Diät künstlich* über Wasser *gehalten werden* können, da sie in ihr gewöhnliches Milieu zurückgekehrt immer wieder von neuem zu versinken drohen. Ich kenne Fälle, in denen zwei Jahre hindurch zwölf komatöse Zustände einander gefolgt sind, die immer wieder neue Klinikaufnahmen erforderten. Als Ärzte haben wir natürlich die Pflicht, solche vita minima künstlich aufrechtzuerhalten.

Wenn auch im Endzustande der Krankheit im Koma die Erfolge des Insulins zweifellos am eindrucksvollsten wirken, so sind sie doch auch sonst für die *unzähligen schweren Fälle ganz gewaltig*. *Wenn man bedenkt*, wie traurig das Schicksal dieser Kranken früher oft war und mit welchen Diätrestriktionen sie sich nur mühsam vor dem Tode retten konnten, so ist es ein ungeheurer Fortschritt, daß das Insulin es heute fast jedem gewissenhaften und *ärztlich gut* beratenen Diabetiker ermöglicht, bei einer ausreichenden Kost objektiv und subjektiv symptomfrei zu sein, in der Regel auch seinem Berufe nachzugehen und annähernd so lange zu leben wie Nichtzuckerkranke.

Dazu kommt aber in vielen Fällen eine günstige Wirkung in der Richtung einer echten Heilung, d. h. eine allmähliche Toleranzsteigerung, die nicht anders zu erklären ist als durch die Annahme einer anatomischen und funktionellen Erholung des Inselapparates. Entgegen manchen älteren Annahmen sind Hypertrophien und *Neubildungen von Inselzellen durchaus möglich. Besserungen* sogar von heilungsartigem Charakter sind früher auch bei zweckmäßiger diätetischer Behandlung in leichten Fällen beobachtet. Für schwere Fälle unter Insulinwirkung ist das früher in den ersten zwei Jahren der Insulintherapie von den meisten *Beobachtern* und auch jetzt noch vereinzelt bestritten worden. Es ist das auch verständlich, wenn man kurze Behandlungszeiten von wenigen Wochen oder Monaten überblickt. Sieht man aber Jahre hindurch Kranke in gewissen Abständen immer wieder, so ist meines Erachtens gar nicht so selten eine allmähliche Besserung der Toleranz selbst anfänglich sehr schwerer Fälle unverkennbar. Ich sehe dabei natürlich von solchen ab, die durch interkurrente Erkrankungen infektiöser Art oder schwere seelische Nöte eine plötzliche Verschlechterung ihrer Stoffwechsellage erfahren *hatten und dann sich* wieder erholten. Folgendes Beispiel mag dies zeigen.

27jähriges Frl. M. Ro. Beginn des Diabetes wahrscheinlich 1925. Allmähliche Verschlimmerung ohne strengere Diät und ohne akuten Infekt bis zum ausgesprochenen Präkoma am 5. Februar 1927. *In klinischer Behandlung bis 10. März 1927.* Mit 90 g Kh., 50 g Eiweiß

0,50 Calorien und 0 1, Blutzucker bei 60 E Insulin zucker und acidosefrei mit 7 kg Gewichtszunahme wieder entlassen Ambulant dauernd weiter beobachtet Bei gleicher Nahrung Absinken des Insulinbedarfs bei vollem Wohlbefinden auf 0 E 8 Wochen Insulin willkürlich ausgesetzt sofort Verschlechterung der Stoffwechsellage Nach stationarer Behandlung vom 21 November bis 5 Dezember 19 7 Insulinbedarf wieder 80 E bei gleicher Diat wie vorher Besserung der Toleranz zu Hause bei gleicher Diat bis auf einen Insulinbedarf von 40 E Oktober 19?8 durch schwere seelische Erschutterungen bei 30 E wieder Auftreten von 1 3 Zucker Aceton und Acetessigsaure schwach positiv Blutzucker 0 19° Nach funf tägiger klinischer Behandlung bei gleicher Diat zucker und acidosefrei (Blutzucker 0 13) mit 50 E Insulin zu Hause spater ohno Schadigung des Stoffwechsels Herabgehen auf 35 E Weitere Gewichtzunahme um 5 kg auf 61 kg (bei 157 cm Große) bei vollem Wohlbefinden und voller Arbeitsfahigkeit

Ahnliche Beobachtungen sind auch von anderer Seite mitgeteilt worden und vor allem von JOSLIN und seinen Mitarbeitern (Z)

Die Chancen solcher Toleranzverbesserungen sind naturlich um so besser je sorgfaltiger und gewissenhafter die Kranken sich halten Im allgemeinen sind sie bei mittelschweren Formen haufiger Manche verwandeln sich sogar wieder in leichte Formen zuruck und bedurfen des Insulins uberhaupt nicht mehr

Auch bei Komplikationen und Begleitkrankheiten leistet das Insulin meist Großes wenn auch leider hier manchmal vor allem bei akuten Infekten vollige Versager vorkommen (vgl die insulinrefraktaren Falle S 800) Es unterliegt keinem Zweifel daß diabetogene Erkrankungen der Haut der Lungen des Nervensystems und der Augen oft außerordentlich rasch gebessert bzw geheilt werden Am großten sind die Erfolge bei chirurgischen Erkrankungen Die Gefahren schwerer Infektionen bei Gangran und Furunkulosen sind erheblich herabgemindert Es gelingt Gliedmaßen oder Gliedmaßenteile zu erhalten die fruher zur Rettung des Lebens amputiert werden mußten Selbst eine diabetische Lungengangran sah ich einmal unter Insulin und Pneumothorax nahezu ganz ausheilen Aber auch da wo chirurgische Eingriffe schließlich notig werden ist die fruher sehr zweifelhafte Prognose kaum schlechter geworden als bei den gleichen Krankheiten ohne diabetische Komplikation Besonders eindrucksvoll in dieser Beziehung ist schon eine altere Statistik von WILDER u Mitarb von der Mayo Klinik Von 667 operierten Diabetikern starben nur 20 und in keinem dieser Falle war der todliche Ausgang der Zuckerkrankheit zur Last zu legen Hinsichtlich der glanzenden Resultate von JOSLIN u a sei auf das Schlußkapitel Prognose der Diabetestherapie verwiesen

εε) Die Nachteile Nebenwirkungen und Gefahren der Insulinbehandlung und ihre Bekampfung Die Hypoglykamie

Die Insulintherapie hat wie jede Injektionsbehandlung ihre Unannehmlichkeiten und wie fast jede differente wirksame Therapie ihre Nachteile und Gefahren *Sie ist ein zweischneidiges Schwert*

Es ist keine Kleinigkeit Jahre hindurch taglich 1—2mal oder gar mehr Injektionen zu bekommen oder sich selbst zu machen Die unvermeidlichen Stichschmerzen die Gefahren der Hautinfektion Entzundungen der Haut auch ohne Infekt Abhangigkeit von der Umgebung sind Ubelstande unter denen empfindliche und feinnervige Menschen oft recht erheblich leiden zumal wenn sie sich selbst spritzen was jeder Diabetiker tun sollte Wenn auch die meisten Kranken sich daran gewohnen oder diese Nachteile in Kauf nehmen so gibt es doch ganz vereinzelt Patienten die so dadurch gequalt werden daß sie leider der Krankheit unter Verzicht auf das Insulin ihren Lauf lassen oder sogar wie in zwei Fallen von denen ich horte zum Selbstmord ihre Zuflucht nehmen

Glücklicherweise sind die Zeiten längst vorbei, in denen durch schlechte Reinigung der Präparate von reizenden Beimengungen bei empfindlichen Patienten kleine aseptische Entzündungen an den Injektionsstellen öfter auftraten.

Verschwunden sind sie aber selbst bei den besten und angeblich reinsten Präparaten auch heute noch nicht. Die Angaben über die Häufigkeit des Vorkommens dieser Reaktion, die schon sehr bald als anaphylaktische erkannt wurden, schwanken in der Literatur zwischen 7—30% (LAWRENCE, ALLAN u. SCHERBER, COLLENS u. Mitarb. u. a.). JOSLIN u. Mitarb. verzeichnen geringfügige lokale Reaktionen bei Beginn der Behandlung in 15—30%, stärkere Reaktionen in 7,3—16,3% (Lit. und eigene Angaben bei BAILEY). Diese leichten Veränderungen der Haut um die Stichstelle herum imponieren meist als eine gewöhnliche Urticaria, aber gewöhnlich ohne dickere blasse Quaddelbildung. In der Regel kommen sie in den ersten 6 Std. nach den Injektionen und verschwinden nach 8—10 Tagen. Sie treten meist nicht schon bei den ersten Injektionen auf, sondern erst, wie es für Überempfindlichkeitsreaktionen charakteristisch ist, nach 8—14 Tagen und verschwinden in den meisten Fällen nach ungefähr der gleichen Zeit wieder. Einer Behandlung bedürfen sie im allgemeinen nicht. Nur wenn das Brennen sehr lästig ist, sind *Anästhesin*, oder in sehr peinigenden Fällen *Mentholcocainsalben* am Platze. Ehe man diese lokalen Reaktionen dem Insulin zur Last legt, muß man sich vergewissern, daß sie nicht etwa durch kleine Mengen Alkohol bedingt sind, die bei der Sterilisierung der Spritzen oder der Haut zurückgeblieben sind, was sich durch gründliches Ausspritzen eventuell mit kleinen Mengen Insulin oder durch Auskochen der Spritzen, das für die meisten Kranken allerdings zu Hause auf die Dauer recht mühsam ist, verhindern läßt. Selbstverständlich sind intracutane *Injektionen*, die auch und zwar *sofort* Quaddelbildungen hervorrufen, zu vermeiden.

Während die geschilderten isolierten streng umschriebenen Hautveränderungen, wenn überhaupt, nur eine geringe Belästigung für die Kranken bedeuten, ist die Situation eine andere, wenn der *ganze Organismus allergisch* reagiert. JOSLIN u. Mitarb. fanden das früher unter 20000 Kranken in 1%. Bei HALLERMANN und in unserem Krankengut waren es etwa 0,5%. Unvergeßlich ist mir aus den ersten Jahren der Insulinära ein Kranker, bei dem bei jeder neuen Injektion sämtliche alten Injektionsstellen urticariell aufflammten.

Es kann auch zu einer Urticaria des ganzen Körpers kommen oder zu schwerem angioneurotischem Ödem des Gesichts, des Kehlkopfes, in sehr seltenen Fälle sogar des ganzen Körpers mit Fieber, Leibschmerzen, Durchfall oder sogar einer Purpura. Es ist sogar tödliche Anaphylaxie beschrieben worden [Lit. bei RATHERY (Z) u. CONSTAM (Z)]. Manchmal kommt es in solchen Fällen zu einer mehr oder weniger starken Insulinresistenz (GROTE, KARR, SCULL u. PATTY), in einem Falle von GLASBERG u. Mitarb. sogar bis zu einem Insulinbedarf von 1100 E täglich.

Die Überempfindlichkeit kann so groß sein, daß schon ein Millionstel Einheit genügt, um Reaktionen auszulösen (ESTEN u. DUMM).

Die Frage, *welcher Stoff im Insulin* diese Erscheinungen auslöst, wird verschieden beantwortet. Gegen die Bedeutung minimalster Verunreinigungen sprach, daß selbst das gewöhnliche reine kristallinische Insulin sie auslösen kann. Protamin oder Protaminzink, Surfen oder ähnliche Zusätze machen es sicher nicht. LOWELL nimmt an, daß das kristallinische Insulin zwei verschiedene Antikörper erzeugt, einen thermostabilen, der die Insulinwirkung aufhebt und einen thermolabilen, der bei passiver *Übertragung in die Haut Gesunder* eine schwere Urticaria, die sogar den ganzen Körper befallen kann, auslöst.

Ich glaube daß das Problem durch die Untersuchungen von HULT u JORPES doch im Sinne einer Anaphylaxie durch irgendwelche minimalen Beimengungen gelöst ist Sie fanden daß mit zunehmender Haufigkeit des Umkristallisierens von kristallinischem Insulin die Paktionen immer schwacher werden und schließlich ganz verschwinden Das Insulin an sich macht also diese Erscheinungen nicht

Interessant ist die Feststellung der schwedischen Forscher daß die Allergie dann nicht nur vorubergehend verschwindet sondern auch nicht wiederkehrt wenn die alten fruher anaphyllaktisch wirkenden Praparate wieder erneut gegeben werden Diese wichtigen Untersuchungen sind mehrfach bestatigt so z B von SCHWARZ u KOLLER Die Firma Vitrum in Stockholm bringt solche mehrfach umkristallisierten Reininsuline in den Handel Man sollte sie trotz des hohen Preises in allen Fallen schwerer Allergie verwenden sofern nicht was manchmal auch schon hilft durch Wechsel des Praparates am besten Anwendung der Ely Lilly Fabrikate bereits ein Erfolg erzielt werden kann

Zur *symptomatischen Behandlung* kommen die gleichen Stoffe in Betracht wie sie sonst bei allgemeiner Anaphylaxie verwandt werden Calciuminjektionen am besten in Form des Afenils Histamina e und besonders die neuen Antihistaminica wie Benadryl Antistin Avil Sovensol u a neben vegetarischer und salzfreier Kost Die Wirkungen sind nicht zuverlassig Das gleiche gilt fur eine Desensibilisierung bei der man mit 0 1 cm³ einer Insulinlosung 1 100000 subcutan oder besser noch $^1/_{200}$ E intracutan in steigenden Dosen beginnt Die Mengen konnen bis 0 2 E gesteigert werden Die Injektionen werden am besten $^1/_2$—1 Std vor der notwendigen Einspritzung gemacht Diese Behandlung ist sehr muhevoll und auch nicht sicher erfolgreich

Eine andere sehr merkwurdige lokale Insulinreaktion die zwar keine Schmerzen macht aber viele Patienten zunachst sehr beunruhigt ist die sogenannte *Insulin lipodystrophie* Sie wurde 1926 unabhangig voneinander von DEPISCH Wien und WILDER BABORKA u Mitarb in Amerika beschrieben Es handelt sich dabei um einen eigenartigen Fettschwund im Unterhautzellgewebe in seltenen Fallen besonders bei Kindern und Frauen (PRIESEL u WAGNER) (Z) auch um eine lipomartige Wucherung Epidermis und Cutis uber diesen Stellen sind stets intakt Betroffen sind die Hauptstellen des Korpers die fur Injektionen benutzt werden also vor allem Oberschenkel Oberarme Brust Gesaß und Bauch und zwar dann wenn immer die gleiche Stelle getroffen wird Meist sind es Kinder oder Frauen im klimakterischen oder praklimakterischen Alter fast nie Manner uber 20 Jahren (MARBLE u SMITH) Diese Atrophien konnen in sehr seltenen Fallen offenbar als reflektorische trophoneurotische Fernwirkungen in leichter Form auch an Korperstellen auftreten an denen gar keine Einspritzungen erfolgt sind z B im Gesicht Meist sind die durch den Fettschwund entstehenden Stellen ziemlich klein sie konnen aber auch wie ich es in einzelnen Fallen sah uber zwei Mannerfaust Große erreichen

So entstanden bei einer sehr korpulenten alteren Dame meiner Beobachtung vier große Locher an beiden Oberarmen und Oberschenkeln welche die Kranke sehr beunruhigte weil sie sie fur Muskelschwund hielt

Die Angaben uber Haufigkeit dieser Lipodystrophie wechseln sehr zwischen 1—34 7% (eingehende Lit und monographische Darstellungen bei KEHRER u DEPISCH MARBLE u SMITH) Letztere geben fur JOSLINS Kranke einen Hundertsatz von 18 4 bei Kranken unter 20 Jahre von 32% an DEPISCH von etwa 10% In unserem Krankengut waren es 2% Diese Vorkommnisse sind wie auch JOSLIN feststellt bei den Depotpraparaten seltener als beim Standard und kristallinischen Insulin Vielleicht hangt das mit dem gunstigeren pH 7 5 von Protaminzinkinsulin gegenuber der leicht sauren Reaktion (pH 2 5—3 0) der alteren Praparate zusammen

Histologisch findet man eine einfache Fettatrophie ohne Entzündungserscheinungen.

Auch schwere Fettverluste können im Laufe der Zeit durch Fettneubildungen wieder ersetzt werden, sofern nicht in die gleichen Stellen wieder neue Injektionen vorgenommen werden.

Die *Ursachen* dieser merkwürdigen Insulineinwirkungen auf das Fettpolster sind noch in Dunkel gehüllt. Maßgebend ist sicher das Insulin selbst und nicht etwa irgendwelche minimalen Verunreinigungen. Dafür spricht die Tatsache, daß, wenn auch anscheinend sehr viel seltener, selbst bei mehrfach umkristallisierten Reininsulinen die Veränderungen sich einstellen können. Bei Morphinisten kommt dergleichen nie vor. Bei Alloxan-Ratten läßt sich durch Insulin auch keine Fettatrophie erzeugen.

Als Ursache angeschuldigt werden mechanische Reize (schlechte Injektionstechnik), chemische Reize (Alkoholreste in der Spritze, Tricresolmengungen bei älteren Präparaten, oligodyname Zinkwirkungen) und schließlich Nervenschädigungen und trophoneurotische Reize. Bei den seltenen Fetthypertrophien liegt wahrscheinlich eine lokale Insulinmast vor. H. BECHER hat darauf hingewiesen, daß die besondere morphologisch-funktionelle Struktur der am meisten betroffenen Körperstellen, insbesondere der Oberschenkel mit ihrem straffen Verspannungs- und Verstrebungssystem und den dichten und straffen Strängen des Unterhautpolsters vielleicht den Fettpolsteranomalien infolge des Insulins Vorschub leistet.

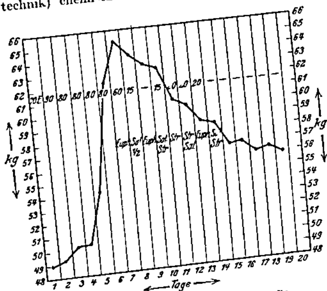


Abb. 66. Enorme Wasserretentionen durch Insulin. (Euph. Euphyllin, Sal. Salyrg. u. St. Strophantin.)

Therapeutisch ist entscheidend, daß solche geschädigten Stellen nicht mehr zur Injektion benutzt werden und daß systematisch mit den Hautpartien unter weitgehender Verwendung fast des ganzen Stammes und der Oberarme und Oberschenkel gewechselt wird.

BOLLER u. WIECHMANN haben versucht, durch Zusatz von kleinen Mengen von Schleichscher oder 1‰ Novocainlösung die Lipodystrophie zu verhindern. Die Beurteilung solcher prophylaktischer Maßnahmen ist sehr schwierig. SCHLÜTER, JOSLIN u. Mitarb. u. a. lehnen sie ab. Auch DEPISCH sah viele Versager. Erwähnt sei in diesem Zusammenhang eine Beobachtung von ihm bei einer 62jährigen Frau, bei der die Verwendung von Altinsulin zu einem Fettschwund führte, der Übergang zu Novocain (Hoechst) im Anschluß daran aber zu einer Lipombildung. Betabioninjektionen (BERTRAM) und vegetarische basische Kost (MALTEN) haben sich anscheinend nicht bewährt.

J. G. FOX u. Mitarb. (1953) behaupten, daß ein Hyaluronidasezusatz zum Insulin die Entstehung von Insulinatrophie verhindern könne.

Neuerdings (1934) hat P GUNTHER (unter KATSCH) in 56 Fallen von Insulin lipodystrophie durch Insulineinspritzungen in die Tiefe der Dellen eine Beseiti gung der Fettschwunde erzielen konnen

Ein weiterer aber meist vorubergehender Übelstand ist die Neigung des Insu lins *Ödeme* zu machen Ur ache sind nach POWTREE BEARD MEYER BISCH u a (Lit und Diskussion bei H MARX) die Alkalisierung des Korpers und starke Koch salzretentionen Wahrend maßige Wasserretentionen in Form von allgemeiner Gewichtszunahme gern als Zeichen der Besserung hingenommen werden wirken ausgesprochene Ödeme alarmierend zumal dann wenn durch Volumzunahme der Leber noch ein unangenehmes Druckgefuhl im Abdomen sich hinzugesellt Ge wichtszunahmen von 10—12 kg im Laufe weniger Tage sind keine Seltenheiten Ein besonders hohes Maß (16 kg in 7 Tagen) erreichte die Retention bei einem unserer Kranken den REINWEIN beschrieb Die beigefugte Kurve (Abb 66) zeigt das sehr eindrucksvoll Diese Zustande haben von ganz seltenen Ausnahmen ab gesehen weder mit einer Herz noch mit einer Nierenschadigung etwas zu tun sondern sind lediglich der Ausdruck einer abnormen Wasserfixation im Gewebe zu der der Diabetiker auch sonst neigt Oft schwinden diese Ödeme wieder von selbst zumal wenn man die Dosen etwas senkt Bes er aber ist es die Ent wasserung durch Kochsalz und Wasserarmut der Kost evtl durch Euphyllin gaben zu fordern

In ganz seltenen Fallen kann das Insulin auch einmal kardiale Ödeme auslosen

Schon 1923 wurde vom hollandischen Insulinkomitee und GIGON auf Herz schadigungen durch das Insulin aufmerksam gemacht Spater kamen weitere Beobachtungen dazu so von BUDINGEN STRAUSS u a (Lit bei H STRAUSS) die mindestens den Verdacht solcher Storungen nahelegten Zum Teil handelte es sich aber um komatose Kranke bei denen naturlich schwer zu entscheiden ist ob eine Herzschadigung dem Koma oder dem Insulin zur Last gelegt werden muß Bei den modernen Praparaten sind bei Herzgesunden niemals mehr Storungen die mit Sicherheit oder großer Wahrscheinlichkeit auf das Insulin zuruckzufuhren sind beschrieben worden

Sichere Schädigungen außerhalb des Komas konnen aber in sehr seltenen Fallen eines nicht mehr ganz gesunden Herzens eintreten REINWEIN hat zuerst zwei solcher Falle beschrieben seitdem sah ich noch einen weiteren Wegen ihrer Seltenheit und der eigentumlich paradoxen Wirkung des Insulins sei einer dieser Falle der auf unsere Klinik beobachtet wurde hier kurz mitgeteilt (s Abb 67)

Frau F 48 Jahre Vater sehr fettleibig starb an Herzschlag Auch ein Bruder und eine Schwester sehr korpulent Zehn normale Geburten Als Kind immer gesund nach d n Schwan gerschaften zunehmend korpulent Gewicht bei einer Lange von 1 4 m 84 kg Nach der Geburt des zehnten Kindes Brustdrusenvereiterung an die sich eine Blutvergiftung ange schlossen haben soll Es soll damals (19 0) auch das Herz schon angegriffen gewesen sein Geschwollene Fuße nie vorhanden Bald nach der Heilung starker Durst Es wurde eine Zucker harnruhr festgestellt anfangs nur Diatvorschriften 19 3 erste Insulinbehandlung Darauf ein Jahr lang sehr wohl In den folgenden Jahren keine Diat 19 6 drei Wochen Insulin und Syntha linbehandlung außerhalb der Klinik Geringe Diateinschränkung hinterher November 19 8 eine geringe Atemnot Am 24 Dezember 19 8 starker Anfall von Atemnot und Herzklopfen Der gerufene Arzt machte sofort eine Insulineinspritzung Dies wurde auch an den nächsten Tagen wiederholt Am 9 Januar 19 9 beginnende Schwellung der Beine zunehmende Atemnot Wiederum Insulingaben In der folgenden Nacht starke Schwellung der Beine und verstärkte Atemnot Vom 10 Januar ab täglich zwei Insulineinspritzungen (von je 0—50 E) Die Schwellungen wurden aber immer stärker vor Atemnot konnte die Kranke es nicht mehr im Bette aushalten Vom Arzt wegen Koma diabeticum mit ausgesprochener KUSSMAULscher Atmung und starker Acetonurie eingewiesen

Aufnahmebefund Stärkste Dyspnoe Kann kaum sprechen Starke Cyanose Hochgradige Ödeme am ganzen Körper Ascites Riecht wenig nach Aceton Gewicht 70 8 kg bei einer Länge von 1 4 m Lungengrenzen vorne 5 I C R hinten beiderseits in Höhe des 9 Brustwirbel dornfortsatzes Ab Mitte Scapula beiderseits deutlicher Erguß festzustellen Über den Lungen

reichliche bronchitische Geräusche Herzgrenzen sind bei den ersten Untersuchungen wegen der Ergüsse nicht zu bestimmen Der zweite Pulmonalton ist deutlich akzentuiert Blutdruck 125/75 mm Hg Auch bei der ersten radiologischen Untersuchung ist eine Abgrenzung des Herzschattens nicht möglich Bei einer späteren Untersuchung nach dem Verschwinden der Ödeme Herzgröße 4 1 10 1 cm Im EKG negative T Schwankung Leber und Milz deutlich vergrößert Ascites An den Beinen und Armen abgesehen von den Ödemen keine Veränderungen Im Urin 1 2% Zucker Mäßige Mengen Eiweiß Im Sediment einzelne hyaline Cylinder GERHARDsche und LEGALsche Proben positiv Insulin wird sofort ausgesetzt Sofortige Injektionen von Strophantin und Kardiazol Einschränkung der Flüssigkeitszufuhr auf 800 cm³ Tee Sonst keinerlei Nahrung Daraufhin starke Entwässerung Verschwinden der Glykosurie Absinken der Hyperglykämie Acetonurie in mäßigen Grenzen Bezüglich des weiteren Verlaufs v 1 die Kurven (Abb 6) Gewichtsabnahme etwa 20 kg Toleranz bei der Entlassung wurden 70 g Brot und 100 g Kartoffel bei 1 g Eiweiß pro Kilogramm Gewicht und 25 Cal vertragen wenn die Kranke jeden zweiten Tag je 20 E Insulin erhielt Im Laufe der Beobachtung gelang es so das Körpergewicht normal zu halten Der Blutzucker betrug bei der Entlassung morgens nüchtern 0 160%

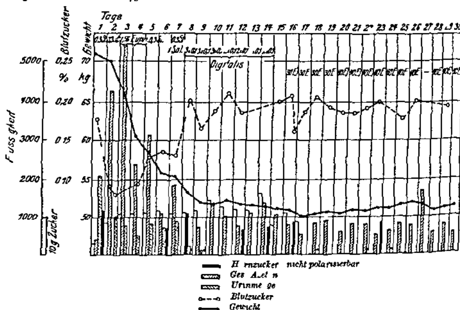


Abb 6 Herzinsuffizienz durch Insulin und sekundäre Schädigung des Kohlenhydratstoffwechsels

Bemerkenswert an diesen Fällen ist nicht nur die schwere Schädigung des Kreislaufs sondern auch vielleicht auf dem Wege über diese die zunehmende Verschlechterung der Stoffwechsellage durch das beste Diabetesmittel Beide Faktoren besserten sich sofort nach Aussetzen des Insulins und Darreichung wirksamer Herzmittel Die kardiale Dyspnoe konnte in Verbindung mit der Ketonurie als beginnendes Koma imponieren und wurde draußen auch dafür gehalten Weitere Insulinzufuhr hatte hier aber nicht rettend sondern wahrscheinlich totbringend gewirkt Daher ist die richtige Erkenntnis und Beurteilung solcher Situationen praktisch von der größten Bedeutung Eine gewisse Vorsicht ist bei Kranken mit Angina pectoris geboten da BLOTNER hier 3mal unmittelbar nach Blutzuckerstürzen infolge großer Insulindosen Myokardinfarkt auftreten sah

Während die bisher beschriebenen Nachteile und Nebenwirkungen mehr oder weniger harmlos sind bedeutet die *toxische Insulinhypoglycämie* in ihren leichteren Formen eine ernsthafte Störung in den schwereren eine starke Gefahr die nicht richtig erkannt sogar zum Tode führen kann

FISCHLER war wohl vor etwa 50 Jahren der erste der dies vielgestaltete Krankheitsbild zuerst entdeckte und richtig deutete Aus gemeinsamen Arbeiten mit

ihm ist es mir noch als etwas ganz Neues unvergeßlich Es trat bei Hunden auf deren Leber durch eine Kombination von ECKscher Fistel mit Phosphor und Phlorrhizinvergiftung schwerst geschädigt war so daß der Blutzucker auf sub normale Werte fiel Später fanden MANN u MAGATH (Lit bei MEYTHALER u STAHNKE) das gleiche bei leberlosen Tieren Es entsteht auch wie MEYTHALER u STAHNKE zeigten wenn bei Hunden das Blut der Vena pancraticoduodenalis mit Umgehung der Leber in die Nierenvene geleitet wird Die Entdecker des Insulins BANTING u BEST beobachteten den gleichen Zustand bei ihren Kaninchen denen sie ihr neues Praparat einspritzten in Gestalt von Bewußtlosigkeit und schweren Krampfen wenn der Blutzucker unter 40 mg % absank Diese Erscheinungen werden fur die Wirksamkeitsbestimmungen der Insulinpraparate verwandt Beim Menschen beschrieben sie die ersten Kliniker die in Toronto mit Insulin arbeiteten FLETCHER u CAMPBELL zuerst Hinsichtlich der Theorie der Insulin Hypoglykamie sei auf die neueste Darstellung von HOPKER verwiesen

Viele Zuckerkranke die Insulin spritzen kennen den Zustand auch aus eigener Erfahrung oder Schilderungen von Leidensgenossen UMBER (Z) fand dies Syndrom bei 90% seiner Kranken sofern man leichtere Symptome mit einrechnet JOSLIN (Z) stimmt dem zu und meint daß die meisten Kliniker zu ahnlichen Zahlen kamen Mir erscheint diese Zahl ziemlich hoch gegriffen Bei unseren Kranken waren es kaum mehr als 60—70% Die Zahl wird um so hoher je mehr Kranke insuliniert werden und je großer die Energie des Arztes hinsichtlich einer vollkommenen Kompensation des D m ist Aus den Nachkriegserfahrungen wissen wir daß unterernahrte Kranke besonders leicht betroffen werden (WENDT u ARNOLD) Schwerere hypoglykamische Erscheinungen sind relativ selten OPPENHEIMER gibt sie fur UMBERS Krankengut (Z) mit 2 7% vielleicht etwas zu niedrig an

Nicht jede Hypoglykamie ist manifest d h fuhrt zu klinischen Erscheinungen Das gilt vor allem fur die Depotpraparate bei denen eine gewisse Anpassungsmoglichkeit vorliegt

RABINOWITSCH u PETERS beschrieben einen jugendlichen Zuckerkranken der bei einem 6 Std bestehenden Blutzucker von 0 keine klinischen Erscheinungen bot KATSCH sowie MARBLE u WHITE sahen ahnliches bei 7—10 mg % Meist sind allerdings doch ganz leichte Anomalien da Bei 20—30 mg % ist es nach eigenen Beobachtungen nicht ganz so selten Maßgebend fur das Auftreten klinischer Storungen sind außer der absoluten Tiefe der Blutzuckerwerte ihre Dauer ferner die Hohe des Spiegels vorher und die Raschheit des Absturzes So kann es vorkommen daß bei normalen oder selbst erhohten Zahlen (sogar 200 mg %) schockartige Reaktionen eintreten konnen (SUNDERMANN AUSTIN u WILLIAMS sowie eigene Beobachtungen)

Die Symptomatologie der manifesten Insulinhypoglykamie ist von einem ungeheuren Gestaltenreichtum auf allen Gebieten des Korpers und der Seele Es gibt fast nichts was hier nicht vorkommen kann Selbst schwere Blutungen aus Nieren Magen (LIPS) und Lungen (ohne Tuberkulose) sind beschrieben (ENGEL) Auch hämorrhagische Diathesen mit multiplen Hautblutungen nach nur 20 Einheiten habe ich zweimal gesehen Es gibt keine sonstige Vergiftung von annahernd ahnlicher Vielseitigkeit des klinischen Bildes Das ist verstandlich denn der Zucker ist der Brennstoff des Lebens wie MACLEOD ihn nannte Steht er nicht in genugender Menge zur Verfugung so leiden mehr oder weniger die gesamten korperlichen und seelischen Funktionen des Menschen

Die Symptome gehen sowohl in der Richtung von Erregungen wie von Hemmungen wobei die letzteren uberwiegen Sie sind zum großten Teil cerebraler Natur weil das Gehirn gegen Zucker und demzufolge Sauerstoffmangel wegen seiner Glykogenarmut besonders empfindlich ist

Nach dem Grade ihrer Schwere laßt sich die Hypoglykamie in funf verschiedene Stadien einteilen leichteste Falle in denen nur ein ganz geringfugiges Abweichen von dem normalen korperlichen und seelischen Verhalten vorliegt leichte Falle welche durch Heißhunger und vasomotorische Storungen gekennzeichnet sind schwere in denen es zu erheblichen psychischen und neurologischen Abweichungen kommt und die schwerste Form das Coma hypoglycaemicum

Auf jeder dieser Stufen kann die Hypoglykamie Halt machen und sich zuruckbilden In den schwersten Fallen werden die einzelnen Stadien rasch durchschritten oder zum Teil ubersprungen Ich kenne auch sehr seltene Falle in denen das Insulinkoma ohne oder fast ohne pramonitorische Zeichen ganz plotzlich hereinbricht

Vom neurologischen Gesichtspunkte aus lassen sich mit JOSLIN (Z) WILDER FALTA (Z) SCHNETZ u a die klinischen Ausfallserscheinungen in drei Gruppen einteilen in vegetativ sympathische zentral nervose und psychische

GOLDFIN ANGYAL HIMWICH u a (Lit bei HOFF POETZL u STROTZKA) haben andere zum Teil ahnliche Gruppierungen vorgenommen

Symptome der ersten genannten Gruppe sind Heißhunger Schwitzen Kopfschmerzen Muskelschwache Tremor Puls und Blutdruckveranderungen leichte EKG Anomalien in seltenen Fallen Paraesthesien Speichelfluß Zwangsweinen und Harndrang

In die gleiche Gruppe gehoren vielleicht auch die noch viel selteneren *Sensationen* von seiten des Olfactorius des Acusticus und des Vestibularis

In der zweiten Gruppe werden je nach dem Sitze der Schadigung vier Unterabteilungen unterschieden striar thalamische mit Sprachstorungen Pupillenveranderungen und Gesichtsstarre cortico spinale mit epileptischen Anfallen Lahmungen Apraxie sowie Blasen und Mastdarmstorungen und voller motorischer und sensorischer Aphasie thalamische mit A oder Hyperkinesen Athetosen Chorea und Grimassierungen und schließlich Zwischenhirnsymptome mit Temperaturveranderungen Kollapsen Bewußtseinsstorungen sowie die besonders seltenen Lahmungen einzelner Gehirnnerven

Diese zweite Gruppe ist die vielseitigste aber auch *kleinste Nur die ganz* schweren Falle rechnen zu ihr

Die dritte Gruppe schließlich umfaßt die psychischen Ausfallserscheinungen *Sie sind so außerordentlich vielgestaltig daß sie jeder Systematik spotten Jede Art neurotischer und psychotischer Krankheitsbilder kann hier vorkommen* Bei leichtester Form fehlen Storungen fast in keinem Falle Oft sind sie allein vorhanden FLETCHER u CAMPBELL beschrieben sie zuerst Spater sind sie vor allem von OFFENHEIMER (unter UMBER) WUTH WILDER SIGWALD SAKEL u a naher analysiert

Die *ersten* Anzeichen der toxischen Insulinhypoglykamie sind unbestimmt und uncharakteristisch Es handelt sich um eine ganz geringe aber dem Kranken deutlich bewußte Abweichung von seiner normalen korperlichen und seelischen Situation oft nur fur einige Sekunden und Minuten Die Kranken konnen es gewohnlich nicht recht beschreiben sondern sagen nur ihnen ware so komisch zumute aber anders wie zu Beginn anderer Krankheiten Diese Angabe genugt um sofort die wirksame Therapie einzuleiten

In den leichtesten Fallen bleibt es bei diesen merkwurdigen Gefuhlen auch ohne therapeutische Maßnahmen Im nachsten Stadium setzen dann die genannten vegetativ sympathischen Storungen ein

Gewohnlich wird dann aber bereits die psychische Sphare tangiert oft allein Die Kranken werden plotzlich stumm mitten in der Unterhaltung horen plotzlich zu essen auf und wissen nicht was sie machen sollen

Manche werden teilnahmslos und apathisch und bekommen einen starren Blick wie im ganz leichten petit mal Anfall Die Apathie und Hemmung kann so stark

sein daß — wie ich es einmal sah — eine Kranke die vorher genau instruiert war was sie bei abnormen Empfindungen zu tun habe und die Klingel in die Hand gelegt bekam nicht einmal in der Lage war in der beginnenden Hypoglykämie den leichten Druck mit dem Daumen auszuführen Als die Schwester kurz nachher nach ihr sah war das Bewußtsein bereits stark getrübt Stets ist ein Erinnerungs defekt damit verbunden oft sogar retrograd

Meist überwiegen vor allem bei Frauen die Hemmungen doch kann es auch — wie die folgende Krankengeschichte zeigt — zu schweren Erregungszuständen kommen

J H Mittelschwerer Diabetes Seit zwei Jahren bei 75 g Brot und 200 g Kartoffeln zucker frei und im landwirtschaftlichen Betrieb nahezu voll arbeitsfähig Oktober 19 7 nach starker Überanstrengung dreistündige Ohnmacht hinterher erregt Nach zehntägigem Wohlbefind n interkurrente Magendarmstörung mit häufigem Erbrechen Vier Tage nach Beginn (November 1927) Einlieferung in die Klinik in präkomatosem Zustand d s Insulin soll d e ganze letzte Zeit in der verordneten Menge und Art gegeben sein Auf 40 E Insulin sofortige Beseitigung des drohenden Koma dann 60 g Brot 100 g Kartoffeln und 100 g Obst unter Schutz von 70 E Insulin dabei gute Gewichtszunahme Am 7 November 19 7 Erbrechen abends plötzliches Irrereden starke Erregung Will sich nicht anfassen lassen versucht mit der Schwester die ihn berühren will zu ranken zieht das Hemd aus und vollführt obszöne Handlungen Reißt sich dann plötzlich los und läuft nackt in den Garten wo er nur mit Mühe gepackt werden kann Aufs Bett zur Traubenzuckerinjektion gelegt beginnt er zu beißen und zu kratzen Blutzucker 0 035% Ohne das Resultat dieser Bestimmung abzuwarten Injektion von 10 g Traubenzuckerlösung H wird daraufhin zusehends ruhiger beginnt dann plötzlich stark zu weinen Nach weiteren 5 min völlig orientiert aber noch etwas deprimiert weiß nichts vom Anfall und gibt auf das bestimmteste an vorher weder Hungergefühl noch Schweißausbruch gehabt zu haben

Ein Jahr später in der Klinik bei geringer Erhöhung der Insulindosis g nz ähnlicher Anfall

Dieser Bericht zeigt wie eine schwere Hypoglykämie ganz unter dem Bilde eines schweren delirösen Verwirrungszustandes ähnlich wie bei einer schweren hochfieberhaften Infektionskrankheit verlaufen kann Von Bedeutung ist weiter daß Magendarmstörungen mit Herabsetzung der auf das Insulin zugeschnittenen Nahrungszufuhr die Anfälle auslösen konnen

In einem anderen Falle bekam ein mittelschwerer insulinierter Diabetiker einen Tobsuchtsanfall der den zum Konsilium hinzugezogenen Psychiater zum Rat sofortiger Einweisung in eine geschlossene Irrenanstalt veranlaßte

Manche solcher Kranken konnen in ihren Anfällen so toben daß sie die Wohnungseinrichtungen zertrümmern und ihre Angehörigen verprügeln so daß diese Entmündigung beantragten (Hering)

Auch kriminelle Handlungen werden manchmal begangen die forensisch von Bedeutung sind So beschrieben Marx u Laubenthal (zit bei Hering) einen nichtdiabetischen Stirnhirnverletzten der wegen Brandstiftung verurteilt war Es handelte sich offenbar um einen zentral ausgelösten spontanhypoglykämischen Anfall mit Dämmerzuständen und Amnesie in dem die Tat begangen war Voraus ging eine starke Erregung infolge Streits mit der Ehefrau und eine vage geäußerte Absicht zur Brandstiftung Die Hypoglykämie beseitigte dann die letzten Hemmungen

Mein früherer Mitarbeiter Hering beschrieb sexuelle Belästigungen bis zu Notzuchtversuchen Mohnike Kleptomanie Gewöhnlich verlaufen beim gleichen Kranken die Anfälle in der gleichen Weise und haben gewisse Beziehungen zu dem Charakter der Kranken indem Choleriker z B mehr zu Tobsuchtsanfällen neigen als Menschen anderer Temperamente (Hering)

Gefährlich sind Hypoglykämien auch leichter Art wenn sie die Kranken bei Rad oder Autofahrten befallen oder wenn es sich um Lokomotiv und Zugführer oder Weichensteller handelt Manche Unglücksfälle sind dadurch entstanden (vgl z B Umber) und es ist selbstverständlich daß insulinbedürftige Eisenbahner nicht im Außen Fahr oder Streckendienst verwendet werden dürfen

Tabelle 102. *Differentialdiagnose zwischen Insulinreaktion und Coma diabeticum* (nach CONSTAM)

	Insulinreaktion		Coma diabeticum
	rasch wirkendes Insulin	Depot-Insulin	
1. Ursachen			
Nahrungsaufnahme	vermindert oder verspätet	vermindert oder verspätet	vermehrt
Verdauungsstörung (Erbrechen, Durchfall)	nicht selten	nicht selten	häufig als Folge, nicht als Ursache
Insulin	zu viel	zu viel	zu wenig, evtl. unwirksames Insulin
Körperliche Tätigkeit	gesteigert	gesteigert	vermindert
Infektionsherde	ausgeheilt	ausgeheilt	in Entwicklung
Komplikationen	fehlen meistens	fehlen meistens	häufig
Toleranz	gebessert	gebessert	verschlechtert
Medikamente	Insulinverbrauch hemmend	Insulinverbrauch hemmend	Insulinverbrauch steigernd
2. Anamnese			
Beginn	plötzlich	meist plötzlich	allmählich
Bewußtseinsverlust	rasch, innerhalb weniger Minuten	innerhalb Sekunden oder nach Minuten geistiger Stumpfheit	allmählich in Stunden bis Tagen
Erbrechen	selten, nur als Ursache	selten, auch als Folge	sehr häufig der Ohnmacht vorausgehend
Polydipsie	fehlt	fehlt	sehr stark
Appetit	gesteigert	meistens groß	fehlend
Sehkraft	Doppelbilder häufig	Doppelbilder häufig	geschwächt
Bauchschmerzen	selten und dann als Ursache	selten und dann als Ursache	*häufige Begleiterscheinung*
Gürtelgefühl, Spannung im Brustkorb	fehlt	fehlt	häufig
Durchfall	selten, nur als Ursache	selten, nur als Ursache	häufige Begleiterscheinung
Stimmung	unruhig, gereizt	selten apathisch	ausgesprochen apathisch
3. Befunde			
Atmung	normal oder schnarchend, unregelmäßig	normal oder schnarchend, *unregelmäßig*	regelmäßig und vertieft (KUSSMAUL)
Mundgeruch	Aceton fehlend oder schwach	Aceton fehlend oder schwach	Aceton stark
Haut	feucht, blaß, normal elastisch	feucht, blaß, normal elastisch	trocken, oft gerötet, vermindert elastisch
Schweiß	vermehrt	vermehrt	fehlt
Zunge	feucht	feucht	trocken
Pupillen	weit	meistens weit	normal oder eng
Bulbusdruck	*normal, selten vermindert*	normal, selten vermindert	meistens vermindert
Zuckungen	häufig	häufig	fehlen
Zittern	vorhanden	nicht immer vorhanden	fehlt
Muskulatur	rigide	rigide	schlaff
BABINSKI	*häufig beidseits* positiv	häufig beidseits positiv	negativ

Tabelle 10 (Fortsetzung)

	Insulinreaktion		Coma diabeticum
	schnell wirkendes Insulin	Depot-Insulin	
Temperatur	subnormal bis normal	subnormal bis normal	subnormal, bei Infektionen Fieber
Blutdruck	*normal bis erhöht*	*normal bis erhöht*	*abfallend*
Harnzucker	keiner oder wenig	keiner oder wenig	viel
Harnaceton	selten vorhanden	selten vorhanden	viel
Acetessigsäure	fehlt, höchstens Spuren	fehlt, höchstens Spuren	viel
Blutzucker	meist < 60 mg % oder in raschem Abfall begriffen	tief	hoch, meist > 400 mg %
Alkalireserve	normal oder leicht erhöht	normal oder leicht erhöht	erniedrigt
Leukocyten	normal	normal	vermehrt
Reaktion auf Kohlenhydratezufuhr	Besserung meist in wenigen Minuten	Besserung meist in wenigen Minuten	keine Besserung

Die Insulinreaktionen treten beim Altinsulin frühestens nach einer halben, spätestens nach 6 Std auf, im Durchschnitt nach etwa 2—3 Std, bei Verwendung von Depotpräparaten nach etwa 6—8 Std, manchmal auch erst nach 20—24 Std, nach Mischungsinjektionen nach etwa 4—6 Std.

Der schwerste Grad der Insulinvergiftung ist das *Coma hypoglykaemicum*. Gewöhnlich bei den Depotpräparaten fast immer gehen mehr oder weniger deutlich ausgeprägte prämonitorische Symptome voraus, aber es kann in seltenen Fällen das Koma über die Kranken auch ganz plötzlich wie der Blitz aus heiterem Himmel hereinbrechen, so daß sie auf der Straße wie gefällte Bäume hinstürzen.

Die richtige und rechtzeitige Erkennung des Coma hypoglykaemicum ist oft von lebensentscheidender Bedeutung für die betroffenen Kranken. Leider hat die Erfahrung gelehrt, daß in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle die falsche Diagnose „Coma diabeticum" gestellt wird. Von der Abgrenzung des echten Komas von anderen komatösen Zuständen war schon bei Besprechung der Klinik des Koma S. ... die Rede.

Die *Differentialdiagnose der hypoglykämischen* gegenüber der diabetischen Form bedarf an dieser Stelle aber wegen ihrer Wichtigkeit noch einer eingehenden Behandlung. Dafür ist die obige Tab. 102 von CONSTAM mit allen zur Beurteilung wichtigen Faktoren getrennt für rasch wirksame und Depotpräparate sehr geeignet.

Diese Tabelle ist so klar, vollständig und übersichtlich, daß sich eine Besprechung der einzelnen Symptome erübrigt. Sollte trotz Heranziehung aller dieser differentialdiagnostischen Daten die Beurteilung noch unklar bleiben, so empfiehlt sich eine intravenöse Injektion von 100—200 cm³ 20 %iger Glucoselösung. Bessert sich dann der Zustand schlagartig, so ist das hypoglykämische Koma mit Sicherheit festgestellt; bessert er sich nicht, so handelt es sich in der Regel um ein Koma anderer Genese beim Zuckerkranken, meist um ein diabetisches. Ausschlaggebend ist immer der Blutzucker.

Die falsche Diagnose hat sehr oft verhängnisvolle Folgen, denn der Arzt, der weiß, daß er im Coma diabeticum sofort große Mengen Insulin geben muß, spritzt nun erst recht Insulin und macht die Hypoglykämie noch gefährlicher. Mehrfach habe ich bei unseren Kranken, wenn sie von draußen eingeliefert wurden, solche Kunstfehler beobachtet, aber es gelang bisher stets, sie noch von dem sonst sicher drohenden Tode zu retten.

Auch JOSLIN (Z) hatte in der Klinik nie einen Todesfall LAWRENCE berichtete uber acht Todesfalle Wohl aber konnen sie im hauslichen Milieu vorkommen wie wir es bei mindestens vier unserer Kranken erlebten JOSLIN berichtet von 7 derartigen Patienten SIEGWALD hat aus der Literatur bis 1932 nur 24 solcher traurigen Vorkommnisse zusammengestellt Selbstverstandlich ist das nur ein ganz geringfugiger Bruchteil von allen da die allerwenigsten publiziert werden Ein besonders großes Beobachtungsmaterial besitzen auf diesem Gebiete die Psychiater (vgl SAKEL KASTEIN u a) bei der Insulinschocktherapie der Schizophrenie und anderer psychotischer Zustande da hier um Erfolge zu erzielen mit den Insulinmengen bis zur Krampfdosis hinaufgegangen werden muß Dabei lassen sich hin und wieder Todesfalle anscheinend nicht verhindern zumal wenn der Blutzucker nicht dauernd uberwacht und die notige Therapie nicht mit außerster Energie durchgefuhrt wird

In den Nachkriegsjahren (1945—1948) ist aus mehreren internen deutschen Kliniken uber eine Zunahme nicht nur von schweren hypoglykamischen Komas sondern auch von Todesfallen dabei berichtet worden In der VOLHARDschen Klinik in Frankfurt a M betrug nach HOPKEP die Zunahme schwerer Hypoglykamien von 1 3% der eingewiesenen Kranken in den Jahren 1935—1941 auf 2 9% der Jahre 1942—1948 Darunter befanden sich 4 Todesfalle

WENDT u ARNOLD verloren allein in einem Jahre (April 1946 bis Marz 1947) funf Kranke Zweifellos leistete die damals bestehende Unterernahrung diesen traurigen Ausgangen Vorschub — Auch REINWEIN Kiel sah drei Todesfalle selbst bei zweckmaßigster Behandlung mit enormen Kh Mengen (300 g und mehr) trotz Blutzuckererhohung Es mussen bereits irreversible Schadigungen vorgelegen haben

Die *pathologisch anatomisch gefundenen Veranderungen* im Gehirn von hypoglykamisch Gestorbenen sind sehr vielseitig WOHLWILL LINDSAY u Mitarb PALISA u a beschrieben hochgradige Ganglienzellendegenerationen im Sinne der NISSLschen Zellerkrankung SASS u ALEXANDER vor allem schwere Gefaßveranderungen mit Stase Thrombosen Blutungen und interstitiellem Ödem FERRERO u SERVIS bei prolongiertem Komatode Zellenveranderungen mit Chromatolyse und Kernschrumpfung bis zur schwersten Auflosung und Zellschattenbildung Nach LAWRENCE MEGERT u NEVIN sollen besonders Cortex Nucleus caudatus und Putamen von solchen Veranderungen betroffen werden

Die meisten Autoren fuhren diese schweren Veranderungen auf Anoxie zuruck, was wohl das wahrscheinlichste ist WOHLWILL denkt mehr an eine Alkalose SCHMID an eine schwere sekundare Schadigung durch Adrenalinuberproduktion infolge Insulinwirkung Daß eine solche eine gewisse Rolle spielt ist wohl sehr wahrscheinlich wenn auch bisher noch nicht sicher bewiesen da die Adrenalinbestimmungen im Blut noch sehr ungenau sind Die leichteren vegetativen Storungen wie Zittern Schwitzen Tachykardie konnten darauf hinweisen Auch die protrahierten manchmal nur angedeuteten Erscheinungen bei Verwendung von Depotpraparaten lassen sich zwanglos durch die Annahme erklaren daß die Notfallsreaktion uber die Nebennieren (CANNON) in diesen Fallen nicht plotzlich sondern erst allmahlich einsetzt und der Organismus Zeit hat sich bis zu einem gewissen Grad anzupassen Ob auch die Nebennierenrinde in dem Symptomenkomplex eine Rolle spielt ist moglich aber nicht sehr wahrscheinlich

Klare gesetzmaßige Beziehungen zwischen Insulinmengen und Auftreten einer Hypoglykamie bestehen nicht weil die Reaktionsfahigkeit und Reaktionszeit des Organismus die entscheidende Bedeutung spielt und diese ungeheuer verschieden ist Gefahrdet sind vor allem vasomotorisch und vegetativ labile Kranke besonders Kinder und Frauen ferner solche mit Typus inversus der

Blutzuckerkurven d h hohen Morgen und niedrigen Abendwerten auch ohne Insulin Wie oft haben wir nachmittags schon nach 20—30 E Altinsulin bei Stichprobenuntersuchungen 0 06—0 0 Blutzucker vereinzelt sogar schon nach 15 E Blutzuckerabsturze von 210 auf 42 mg beobachtet Besonders gefahrlich konnen sich absichtliche oder versehentliche Steigerungen der Insulinmenge auswirken So fand ich einmal einen Schwerzuckerkranken der einige Monate vorher in der Klinik eingestellt war zu Hause pulslos im hypoglykamischen Koma weil er sich statt 30 E 50 E hatte injizieren lassen

Bei einer anderen Kranken einer vegetativ labilen jungen Frau beobachtete ich einen schweren Insulinschock weil sie statt 15 E aus Versehen 30 E injiziert hatte Etwa 200 g Kh die noch oral aufgenommen werden konnten waren notig um diesen bedrohlichen Zustand zu beseitigen Andere Kranke konnen 100 und mehr Einheiten ohne hypoglykamische Erscheinungen vertragen

In der psychiatrischen Literatur finden sich Angaben daß viele hunderte sogar tausend Einheiten notig waren um den gewunschten Schock zu erzeugen

Im allgemeinen aber wachst die Hypoglykamiegefahr mit der Hohe der Insulindosis Deshalb sollte man ohne vorhandenes Coma diabeticum als Pegel uber 50 E allerhochstens 60 E auf einmal nicht hinausgehen oder nur in Ausnahmefallen In Einzelfallen laßt sich das Verhalten nur an der Hand der Blutzuckertageskurven beurteilen In der allgemeinen arztlichen Praxis sollte man immer unter 40—50 E bleiben sofern nicht vorher eine klinische Einstellung ein anderes Ergebnis hatte

Es ist aber nicht nur immer die Einzeldosis schuld sondern bei Notwendigkeit von mehreren der unrichtige Abstand sowohl zur Nahrungsaufnahme wie zur folgenden Injektion

So trat bei einer Kranken einer 43jahrigen Oberlehrerin ein typisches hypoglykamisches Koma lediglich dadurch ein daß sie die in der Klinik genau eingestellt und sehr gewissenhaft war am 1 Ferientage 2 Std spater aufstand wie sonst so daß Fruhstuck und Mittagessen mit den entsprechenden Insulindosen (je 40 E) nur noch durch einen Abstand von 3 Std getrennt waren So wurde der noch durch die erste Injektion absinkende Blutzucker durch eine zweite noch tiefer gedruckt und 4 Std spater setzte das hypoglykamische Koma ein Auch diese Kranke wurde mit der Diagnose eines echten Coma diabeticum dass sie schon einmal — etwa ein Vierteljahr vorher — in der Klinik uberstanden hatte vom Arzt eingewiesen Das gleiche wiederholte sich bei ihr aus anderen Grunden noch zweimal Jedesmal konnte das Koma mit relativ kleinen Zuckerinjektionen beseitigt werden

Noch haufiger kommt es zur Hypoglykamie wenn zwar die richtigen Mengen Insulin injiziert werden aber die Aufnahme der darauf genau eingestellten Kh der folgenden Mahlzeit verschoben reduziert oder ganz fortgelassen wird Ahnlich kann sich naturlich auch Erbrechen und heftiger Durchfall auswirken weil die notwendigen Kh Mengen zwar aufgenommen wurden aber nicht genugend zur Resorption gelangten

In der *Therapie* der Hypoglykamie steht wie uberall die Prophylaxe an erster Stelle Jeder Kranke der Insulin spritzt muß auf die Gefahren dieser Behandlung aufmerksam gemacht und zur großten Gewissenhaftigkeit hinsichtlich der richtigen Dosen von Insulin und Kh und des richtigen zeitlichen Abstandes erzogen werden Er soll immer einige Stucke Zucker bei sich fuhren Er und seine Umgebung mussen auch uber die leichtesten Symptome unterrichtet sein damit sofort die wirksame Therapie einsetzen kann Theoretisch ist das alles klar aber leider sieht — wie einige geschilderte Beispiele zeigten — die Praxis manchmal anders aus da selbst der gewissenhafteste Kranke ohne Verschuldung in eine Hypoglykamie

und ihren Schulen KATSCH BERTRAM u a Ihr Sinn ist daß mit der Steigerung der Insulinproduktion vermehrt die Antagonisten in Tatigkeit treten worunter speziell die vermehrte Produktion von kontrainsular wirkenden Inkreten von Hypophyse und Nebenniere verstanden wird

Der Ausdruck Gegenregulation ist wenig glucklich gewahlt denn man fragt sich unwillkurlich wer reguliert wen und was ist das Ziel denn Regulation bedeutet gerichtete Funktion Will der Organismus durch Steigerung der kontrainsularen Faktoren den Schadigungen durch das Insulin entgegenwirken? Es ist das moglich aber wir wissen es vorlaufig nicht Wir kennen auch vorlaufig die in Betracht kommenden Faktoren nicht so daß es besser ist von *kontrainsularer Einwirkung* statt von einer Gegenregulation zu sprechen Experimentell ist das Problem durchaus losbar da sich sowohl eine Überfunktion der Hypophyse wie der Nebenniere nachweisen laßt

Unter welchen Umstanden tritt nun beim Zuckerkranken eine Insulinresistenz ein die naturlich nur bei Verwendung tadelloser Praparate festgestellt werden kann

Es lassen sich da folgende *Gruppen* unterscheiden von denen die meisten Komplikationen der Grundkrankheit bedeuten

1 Gruppe die konstitutionelle Insulinresistenz das Analogon zu der gleichen beschriebenen Reaktionsweise beim Nichtdiabetiker
2 Das Coma diabeticum
3 Vermehrte Bildung kontrainsular wirkender Inkrete
4 Infektionen jeder Art
5 Komplikationen mit Leberkrankheiten insbesondere Cirrhose
6 Destruktive Pankreasprozesse
7 Allergische Reaktionen
8 Andere Ursachen

Die *1 Gruppe* ist zweifellos die interessanteste Fur sie gelten die gleichen Erwagungen wie fur die konstitutionelle Resistenz bei Normalen

Es ist mir sehr wahrscheinlich daß dieser konstitutionelle Faktor auch bei manchen anderen Gruppen eine Rolle spielt Charakteristisch fur diese Gruppe ist daß die Insulinresistenz eine dauernde ist wenn auch das Ausmaß erheblich schwanken kann

Die *2 Gruppe* betrifft das *Coma diabeticum* das in seiner ausgebildeten Form stets zu einer Insulinresistenz fuhrt Wie groß diese sein kann zeigen die enormen Zahlen [bis 56000 E (S 772) HAMPTON MULHOLLAND u Mitarb berichteten kurzlich uber 21750 E in 16 Std die notig waren um hier noch Kranke zu retten] Hier stehen wir vor einem volligen Ratsel Naturlich hat es nicht an Theorien zur Erklarung gefehlt Ich verweise auf die Darstellung und die Auseinandersetzungen bei BOLLER (7) (S 377) Befriedigen tut keine

Ich denke ahnlich wie STEPP u SAUER am meisten an Auswirkungen der schweren Saurevergiftung welche die Permeabilitat der Zellen so schadigt daß nur sehr hohe Konzentrationen von Insulin in der Umgebungsflussigkeit den Eintritt kleiner Mengen in die Zellen ermoglichen

Moglich ist auch daß durch die Acidose der Fermentmechanismus in den Zellen so schwer geschadigt ist daß das Insulin nur in sehr großen Mengen zur Auswirkung kommen kann Leider sind wir aber gerade uber den Fermentmechanismus in der Zelle schon beim Gesunden erst recht beim Diabetiker noch unzureichend orientiert Nur fur die Leber liegen dank den Untersuchungen von CORI und seinen Schulern gewisse Ansatze vor

Die Insulinresistenz beim Koma ist immer eine vorubergehende Erscheinung die mit der Beseitigung dieses Zustandes ganz oder weitgehend verschwindet

Über die 3. Gruppe, die *Resistenzen bei Kombinationen mit innersekretorischen Erkrankungen* sind wir noch relativ am besten orientiert, da hier faßbare, wohl charakterisierte Krankheiten vorliegen.

Die daran beteiligten Inkretdrüsen sind dadurch gekennzeichnet, daß sie kontrainsular wirkende Stoffe produzieren und zwar in abnorm großer Menge. Dadurch kommt es zu einer vermehrten Belastung des Pankreas, das dadurch zu einer wesentlich gesteigerten Insulinproduktion gezwungen wird.

In erster Linie ist hier die *Schilddrüse* mit ihren Überfunktionszuständen, besonders der Voll-BASEDOW, zu nennen, der von allen Inkretdrüsen am häufigsten Insulinresistenz macht. Der Hyperthyreoidismus führt nach JOSLIN u. LAHEY in 28—39% zu Glykosurie und nach JOHN in 0,5—8,5% zu permanentem D. m. *Fast immer ist hier der Insulinbedarf erheblich gegenüber dem primären Pankreasdiabetes* gesteigert, und es kommt manchmal zur ausgesprochenen permanenten Resistenz, die dann durch erfolgreiche Thyreoektomie beseitigt werden kann.

Ganz ähnlich liegen die Dinge bei den *Überfunktionszuständen der Hypophyse*, die gleichfalls zwei sehr stark kontrainsulinär wirkende Substanzen, das diabetogene Prinzip von HOUSSAY und das ACTH produziert. Die beiden Überfunktionskrankheiten dieser Inkretdrüse, die *Akromegalie* und der M. Cushing führen in 25—40% bzw. 20% zur Glykosurie, in 9—17 bzw. 20—33% zu einem permanenten Diabetes mit oft enormem Insulinbedarf, der bei Entfernung der Hypophyse oder ihrer erfolgreichen Bestrahlung sinkt oder überhaupt fortfällt, wie klinische Beobachtungen von BALFOUR u. SPRAGUE, OBERDISSE u. a. gezeigt haben.

In diese hypophysäre Gruppe gehört wahrscheinlich auch die eigenartige Diabetikerin A. Sch., deren Krankengeschichte früher S. 688 kurz erwähnt und später von OBERDISSE ausführlich mitgeteilt wurde [vgl. S. 180 meines Hdb.-Artikels (Z)]. Hier bestand zeitweise eine Resistenz von hunderten von Einheiten Insulin auch ohne Koma. Es gelang uns damals auf keine Weise, weder durch Hypophysenbestrahlung, noch durch Thymuszerstrahlung, noch durch Fiebertherapie die Resistenz zu beseitigen oder wesentlich herabzusetzen. Andere, vor allem BALFOUR u. SPRAGUE haben bei hypophysärer Genese der Insulinresistenz mit der Röntgentiefenbestrahlung günstigere Erfahrungen gemacht, zumal wenn es sich um Tumoren handelt. Die Hypophyse ist sehr empfindlich gegen Röntgenbestrahlung, so daß die Dosierung nicht ganz einfach ist. Wird sie zu hoch genommen, so kann es zu einer Totalzerstörung der Hypophyse kommen, wie OBERDISSE es bei 2 auswärts bestrahlten und dann von TÖNNIS operierten Kranken sah.

Trotz eigener Mißerfolge möchte ich doch bei einer gesicherten oder höchst wahrscheinlich hypophysären Insulinresistenz zu einer vorsichtigen, aber doch genügend wirksamen Röntgentiefenbestrahlung der Hypophysengegend raten.

Auch die *Nebennieren* enthalten kontrainsuläre Hormone. Das gilt nicht nur für das Mark und das von ihm gebildete Adrenalin bzw. Noradrenalin, sondern wie wir durch amerikanische Autoren vor allem von KENDALL u. HENCH wissen, auch für die Rinde, insbesondere für das Cortison. Durch Injektion großer Mengen dieses Steroids vermochten INGLE u. Mitarb. einen echten adrenalen Steroiddiabetes zu erzeugen. Das menschliche Pendant dazu beschrieben SPRAGUE u. Mitarb. aus der Mayo-Klinik. In diesem Falle handelt es sich nicht um einen Tumor, sondern um eine starke Hypertrophie und Hyperplasie der Rinde.

Alle diese Nebennierentumoren gehen mit einem mehr oder weniger hohen Insulinbedarf einher, der erheblich oder vollständig absinkt, wenn es gelingt, die Tumoren oder Hyperplasien zu beseitigen. Sind die Inselveränderungen noch reversibel, so kann der Diabetes sogar völlig latent werden. Größere Erfahrungen über die Ergebnisse der Röntgentherapie der Nebennieren bei epirenaler

Insulinresistenz liegen bisher m W nicht vor Bei nachgewiesenen Tumoren durfte wohl in der Regel die Operation den Vorzug verdienen

Die *4 Gruppe* umfaßt die *Komplikationen mit schweren akuten und chronischen Infekten* Diese durfte wohl die großte sein

Zu den ersteren gehoren vor allem die Sepsis die Pneumonie und das Erysipel zu der letzteren die Tuberkulose Immer sind es nur Einzelfalle die so deletar reagieren

Die folgende Krankengeschichte und Tab 103 geben ein Beispiel fur einen Fall von Sepsis

Tabelle 103 *Absolut refraktares Verhalten gegen Insulin bei Sepsis*

Datum	Kost: Kohlenhydrate g	Kost: animal. Eiweiß	Kost: Calorien	Zuckerausscheidung (cm Harn)	Aceton	Blutzucker	Insulingaben E	Höchste Temperaturen (ax.)
21 Juli	70 (hauptsachlich Milch)	2 Eier	1380	37 2 g (1300 cm³)	Spur	0 ?35	130	39 0
22	26 5	?	700	Urin unvollstandig	+	—	100	40 1
23	85 7	3	1400	12_8 g (3100 cm³)	—	0 467	100	39 5
24	127 1 (hauptsachlich Milch)	5	1600	48 2 g (1300 cm³)	—	—	150	39,5
25	72 7	4	1590	,0 4 g (?100 cm³)	—	—	150	39 5
26	49 9	2	1480	96 6 g (3300 cm³)	—	—	180	40 1
27	63 6	3	1410	64 4 g	—	0 596	140	40 ?

46jahriger Kaufmann A Sch z W Seit 1911 zuckerkrank verschiedene Kuren, jedoch keine sorgfaltige Diat seit 1921 Nierenbeteiligung Ende Mai 19?6 Auftreten von Mattigkeit und Frosteln seit Ende Juni fast täglich heftigste Schuttelfroste Vom 8 bis 31 Juli 19?6 in der Klinik Dauernd stark remittierendes Fieber meist bis 40 gewöhnlich mit Schuttelfrost Im Blut hamolytische Streptokokken Durch Probepunktion am 31 Juli schließlich Feststellung eines subphrenischen Abscesses Sofortige Operation (faustgroße Absceßhöhle rechts hinten in Hohe der achten Rippe) einige Stunden spater Exitus

Bei der Sektion mehrfache Absce e in der Leber großer subphrenischer Absceß rechts große septische Milz dilatiertes schwaches Herz Hypoplasie des Pankreas

Trotz 100—180 E von Insulin taglich stieg bei hohen axillaren Temperaturen von 39—40 2 C die Glykosurie im Laufe von einer Woche von 37 2 g auf 96 6 g und der Blutzucker von 235 auf 596 mg Auch 100 E auf einmal injiziert ließen in den nachsten Stunden bei fortlaufender Kontrolle keinen Einfluß auf den Blutzucker erkennen Auch großere Insulinmengen hatten kaum ein anderes Resultat gehabt Dabei bestand kein Koma Leider uberstand der Kranke die Operation des subphrenischen Abscesses nicht

Uberblickt man die skizzierten Nebenwirkungen und Gefahren des Insulins so wiegen sie als Ganzes genommen doch enorm leicht gegenuber den ungeheuren Vorteilen dieser Therapie Fast immer lassen sie sich durch sorgfaltige Innehaltung der arztlichen Vorschriften vermeiden Nur in einem kleinen Bruchteil der Falle treten sie auf aber auch da konnen sie durch einfache Maßnahmen sofort unschadlich gemacht werden und fast immer gelingt es sie auf die Dauer fernzuhalten Nichts ware falscher als Insulinfurcht oder Irrewerden an den ungeheuren Segnungen dieser eminent wirksamen kausalen Therapie

Daß selbst eine schwerste hämolytische Streptokokkensepsis nicht notwendig zu einer schweren Insulinresistenz führt zeigt eine andere Beobachtung bei einem Diabetiker der im Koma in der Klinik eingeliefert wurde Er konnte mit relativ niedrigen Insulindosen (etwa 250 E) nicht nur aus dem Koma gerettet sondern sogar in 3 Tagen zucker und acidosefrei gemacht werden trotzdem die Sepsis in voller Stärke weiterbestand und eine Woche später zum Tode führte Die Sektion ergab eine Durchsiebung fast des ganzen Körpers inkl der Muskulatur mit zahllosen Abscessen bis zu Apfelgröße Warum verhalten sich diese beiden schwersten Sepsisfälle von denen der zweite sogar der schwerere war in der Reaktion auf Insulin so gegensätzlich? Eine Antwort auf diese Frage müssen wir vorläufig schuldig bleiben

Sicher aber ist wohl daß wenn es bei schwersten akuten Infektionen zu einer totalen Insulinresistenz kommt die Kranken verloren sind Ich habe jedenfalls niemals einen durchkommen sehen und finde auch in der Literatur nichts darüber Es scheint mir aber möglich daß die moderne Chemotherapie noch den einen oder anderen Kranken retten kann wenn sie noch beizeiten und genügend lange in massierter Form einsetzt

Auffallend selten scheint eine Insulinresistenz bei Typhus abdominalis der auch sonst nur selten den Diabetes verschlechtert vorzuliegen Ich erinnere mich weder aus eigener Erfahrung noch aus der Literatur eines derartigen Falles

Relativ sehr selten gegenüber den akuten Infektionskrankheiten ist auch eine Insulinresistenz bei der Tuberkulose wenn auch hier wie das Beispiel auf S 666 zeigt der Insulinbedarf außerordentlich schwanken kann

Nur einmal sah ich ein vorübergehend refraktäres Verhalten aber es handelte sich dabei um ein Koma aus dem der Kranke schließlich mit 3000 E doch noch gerettet werden konnte (siehe S 771)

Wie kommt die Insulinresistenz bei Infektionen zustande? Auch hier gibt es eine Fülle von Theorien und Hypothesen

Am nächsten liegt zweifellos der Gedanke daß bei dem Zustandekommen der Erreger mit seinen Toxinen eine maßgebende Rolle spielt und zwar nicht nur durch Schädigung der Inselzellen sondern auch infolge vermehrter Zerstörung des Insulins selbst durch tryptische oder autolytische Fermente Das war die Annahme von MINKOWSKI u ROSENTHAL Sie fanden daß 1 cm³ Eiter in 1½ Std 500 E Insulin zu zerstören vermag Auch beim Kaninchen läßt sich durch Trypsininjektion die Insulinwirkung erheblich abschwächen (TORINS zit bei ROSENTHAL)

Diese Theorie erscheint zunächst bestechend aber sie erklärt nicht warum der Eiter im Reagenzglas zwar immer diesen destruktiven Effekt hat dagegen der eiterproduzierende Organismus nicht notwendig resistent zu werden braucht wie die oben mitgeteilte Beobachtung einer allerschwersten Sepsis zeigt Dazu kommt daß schon normales Gewebe in vitro Insulin zerstören kann (SCHMIDT u SAATCHIAN LEHMANN u SCHLOSSMANN [Lit bei BRUCH]) und ebenso wie Blut die Insulinwirkung hemmt JOSLIN u Mitarb u a denken an einfache Infektwirkungen nicht nur auf den Inselapparat im Sinne einer Lähmung sondern auch auf die kontrainsulären Inkretdrüsen wie Hypophyse Nebennieren und Thyreoidea im Sinne einer Erregung und vermehrten diabetogenen Produktion LABBÉ RATHERY u FROMENT KÉPINOW u a stellen dabei die Hypophyse in den Vordergrund

Auch diese Theorien scheinen mir nicht befriedigend da so große kontrainsulinäre Effekte nicht einmal bei größten hormonal hoch aktiven Tumoren der genannten Inkretdrüsen gefunden werden Auch ist bisher eine Überproduktion der spezifischen Inkrete bei der infektiös bedingten Insulinresistenz noch nicht

nachgewiesen worden da bisher zuverlässige Methoden meines Wissens fehlen LERMAN u LOWELL führen die Insulinresistenz auf eine Antikörperbildung gegenüber dem Insulin zurück LERMAN fand bei 6 Kranken im Blute Präcipitine gegen Insulin die auch passiv sich übertragen ließen und bei Tieren gleichfalls eine Insulinresistenz auslösten Mit dem Verschwinden der Resistenz verschwanden auch die Antikörper Auch LOWELL stellte solche allergisch wirkende Antikörper bei einem Patienten von JOSLIN [zit bei MARBLE WHITE in Treatment of Diab mell (Z) S 381] mit starker Insulinresistenz fest Er konnte sie in 2 Stoffe teilen von denen der eine kokto labil das Insulin neutralisiert und verschwindet der andere kokto stabil die Allergie auslösen soll

Eine Bestätigung dieser wichtigen Untersuchungen an einem größeren Kranken gute steht meines Wissens bisher noch aus

Eine weitere Theorie stammt von MIRSKY u Mitarb die sich eingehend mit der Zerstörung des Insulins im Organismus befaßt haben Sie stellten fest daß Insulin und zwar sowohl endogenes wie exogenes fast quantitativ und sehr rasch im Organismus abgebaut wird Normalerweise erscheinen im Harne täglich nur 0 04—0 16 E Ähnlich niedrig sind auch die Zahlen beim Diabetiker (0 03—0 07 E) Selbst nach Injektion von 400 E zur Schockerzeugung wurden nur 0 59 E in 24 Std im Urin wiedergefunden Als Ursache dieser raschen und fast vollständigen Zerstörung postulieren MIRSKY u BROH KAHN ein besonderes Ferment bzw Fermentsystem das sie Insulinase nennen und in den verschiedensten Organen vor allem in der Leber feststellen konnten ohne es bisher konzentriert gewinnen zu können Sie nehmen an daß bei der Insulinresistenz eine Steigerung der Insulinasemenge oder wirkung eine maßgebende Rolle spielt ohne es bisher allerdings beweisen zu können Neuerdings stellten sie fest daß antidiabetisch wirkende Sulfonamide (z B BZ 55) insulinasehemmend wirken (1956) Auch in dieser Richtung sind die Untersuchungen vorläufig noch durchaus im Fluß STEIGERWALD u SPIELMANN wiesen kürzlich (1956) mit einer Kombination von Hämagglutinationstest und eines speziellen Coombstestes in mehreren Fällen von Insulinresistenz Insulinantikörper nach Wahrscheinlich sind es insulininaktivierende Plasmaeiweiße die zur Fraktion der γ Globuline gehören [COWN u LOVELESS (1955)]

Hinsichtlich weiterer Theorien die sich nicht nur auf die Infektinsulinresistenz beziehen sei auf die neuen Darstellungen von BOLLER (Z) und BRUCH (Z) verwiesen

Wenn wir ehrlich sind so müssen wir feststellen daß gewisse Ansätze zur Aufklärung vorhanden sind daß aber das Wesen und der Mechanismus der Insulinresistenz noch in tiefes Dunkel gehüllt ist

Zur Illustration dafür wie rätselhaft und paradox die Dinge liegen können diene folgende anscheinend einzigartige Beobachtung bei einer Kranken meiner Beobachtung die zwar nicht eine ausgesprochene Resistenz aber doch immerhin einen sehr hohen Insulinbedarf (80—90 E) hatte

Beim Tode 64j Frau M Schm Von 1931—1938 ambulant und periodisch stationär in der Klinik behandelt Beginn des D m 1931 Herbst 1931 bei 100 g Kh ohne Insulin zuckerfrei aber leicht hyperglykämisch (0 15—0 1 %) 1935 gleicher Effekt nur mit 80 Einheiten Insulin erreichbar 1937 selbst mit 90 E bei 100 g Kh noch mäßige Glykosurie (bis maximal 70) und Hyperglykämie von 290 mg % Bei der letzten Aufnahme am 18 2 38 selbst bei nur 50 g Kh mit 60—80 E noch Zuckermengen bis zu 30 g und Blutzucker über 200 mg % daß keine Acidose

Vom 1 3—10 3 1938 hoch fieberhafte Bronchopneumonie mit Pleuritis Dabei schlagartige Besserung der Stoffwechsellage so daß zwei Monate später bei 100—150 Kh der Stoffwechsel auch ohne Insulin wieder kompensiert war In der Folgezeit entwickelte sich wohl größtenteils unabhängig von der Zuckerkrankheit eine zunehmende Arteriosklerose mit Nierenbeteiligung die schließlich im Juni 1938 zu einer Niereninsufficienz mit 159 mg % Rest N und einem Koma uraemicum führte das durch eine marantische Parotitis ausgelöst wurde und tödlich endete

Autoptisch (Pathol. Institut Würzburg): Pankreascirrhose, Adipositas, Parotitis, bronchopneumonische Herde im r. Unterlappen, septische Milz, Arteriosklerose, Nephritis, Alte Cholecystitis mit Steinen, Stauungsleber.

Histologisch: Im Pankreas starke Bindegewebsvermehrung sowohl in einzelnen großen um die Gangsysteme herum gelegenen Zonen als auch vor allem zwischen dem Pankreasparenchym. Im Bindegewebe Rundzellschwärme und vereinzelte eosinophile Leukocyten. Entzündlich entstandene Pankreascirrhose. In der Niere abscedierende streifenförmige Entzündungsherde und Abscesse.

Leider wurde es unterlassen, auch die anderen Inkretdrüsen mikroskopisch zu untersuchen.

Es ergibt sich also bei dieser Kranken die paradoxe Situation, daß eine aus unbekannter Ursache hervorgerufene Insulinresistenz gerade durch den Prozeß beseitigt wird, der sie sonst häufig hervorruft.

Diese ungewöhnliche Beobachtung veranlaßte mich, auch in anderen Fällen von Insulinresistenz oder sehr hohem Insulinbedarf den Versuch zu machen, durch eine Fiebertherapie ihn herabzusetzen, aber es ist mir das nicht gelungen.

Die allein wirksame *Therapie* bei dieser infektiös bedingten Insulinresistenz ist die Bekämpfung der Infektionen mit den modernen chemischen und antibiotischen Therapeuticis. Gelingt dies, so wird dadurch meist auch die Resistenz beseitigt.

Die beiden nächsten *Gruppen 5 und 6* umfassen Komplikationen mit Leberaffektionen und destruktiven Pankreaserkrankungen.

Unter den Leberkrankheiten sind es merkwürdigerweise nicht die akuten Entzündungen, wie die Hepatitis in ihren verschiedenen Formen, die meist den Insulinbedarf gar nicht oder nur wenig verändern (vgl. z. B. MEYTHALER u. DUENSING), sondern vor allem die Hämochromatose und andere Cirrhosen. JOSLIN u. Mitarb., ALLAN u. CONSTAM (7), BOULIN u. a. haben besonders bei Hämochromatose enorme Insulinresistenzen bis 1000 E/Tag und mehr beschrieben. Sie zu erklären ist bisher nicht einmal ein ernster Versuch unternommen. Am nächsten liegt natürlich der Gedanke an schwere Störungen im Kohlenhydrat-Fermentmechanismus der Leber, zumal der Diabetes fast immer die zweite Krankheit ist. Sicher ist nur, daß meist mit den gewöhnlichen Proben feststellbare Leberfunktionsstörungen fast nie fehlen.

Auch eine vermehrte Insulinzerstörung kommt in Betracht, aber auch sie ist bisher nicht nachgewiesen worden. Die Behandlung der Hämochromatose ist denkbar unbefriedigend, da sie auf keine Therapie reagiert und immer die Tendenz zum Fortschreiten zeigt.

Ähnlich liegen die Dinge bei den destruktiven Pankreaserkrankungen, aber auch hier ist wieder nur ein sehr kleiner Teil der Fälle betroffen. Zu dieser Gruppe gehören auch Pankreassteinkranke.

In der 7. *Gruppe* sind *allergische Reaktionen* als Ursache einer Insulinresistenz zusammengefaßt. Sie können sowohl durch die sonst üblichen Faktoren wie auch das Insulin selbst ausgelöst werden. Meist ist nur die Haut von der Anaphylaxie betroffen in Gestalt von universeller Urticaria, ganz vereinzelt aber handelt es sich auch um allergische Zustände innerer Organe, wie schwere Asthmaanfälle. Es sind anscheinend außerordentlich seltene Vorkommnisse, so daß nicht einmal JOSLIN u. Mitarb. in ihrem ungeheuren Krankengut sie beobachten konnten. Sie erwähnen einzelne Fälle aus der Literatur von [illegible], SOMOGYI u. TAUSSIG, KARR u. Mitarb., [illegible], HART u. VICENS sowie SHEPARD, Cable u. WITHROW [Lit. bei JOSLIN u. Mitarb. (7) S. 3[illegible] u. 4 6]. Der Insulinbedarf stieg in den schwersten Fällen bis fast auf 1000 E täglich. Diese hohen Mengen dürfen auch dann nicht abgebaut werden, wenn die Ursache der Resistenz das Insulin selbst ist. MARTIN weist darauf hin, daß sogar Todesfälle vorgekommen sind, wenn das geschah. Bezüglich der Behandlung der Insulinallergie sei auf S. 788 verwiesen.

Sie gestaltet sich allerdings bei Kombination von Allergie mit Resistenz einer an sich sehr paradoxen Situation meist sehr viel schwieriger als ohne diese Komplikation Am zweckmäßigsten ist die sofortige Umschaltung auf ein mehrfach umkristallisiertes Insulinpräparat nach JORPES in zunächst gleichen Mengen Da mit dem Verschwinden der Allergie die Resistenz gewöhnlich sehr rasch zurückgeht müssen dann unter sorgfältiger Blutzuckerkontrolle auch die Insulinmengen sehr rasch abgebaut werden um schwere Hypoglykämien zu verhindern Die allgemeine Behandlung der Allergie mit Desensibilisierung und Antihistaminicis ist die gleiche wie sonst (S 790)

Die *letzte Gruppe* betrifft *andere bisher nicht genannte Ursachen* einer Insulinresistenz Dazu gehört die Insulinresistenz im Gefolge von schweren Herz und Gefäßleiden wofür die auf S 790 mitgeteilte Krankengeschichte von PEINWEIN ein Beispiel bietet In anderen Fällen ist die Genese völlig unklar Man konnte geneigt sein einen Teil dieser Kranken der 1 konstitutionellen Gruppe zuzuweisen Gegen die Berechtigung dazu spricht aber die Tatsache daß die Insulinresistenz sehr oft genau so rätselhaft wie sie kam auch ohne irgendwelche Maßnahmen wieder verschwindet während in der 1 Gruppe die pathologische Reaktion ein fast immer wieder reproduzierbarer Dauerzustand ist

In manchen ganz unklaren Fällen konnte man geneigt sein an eine *Glucagonwirkung* zu denken (S 558) MURLIN u BÜRGER haben diesen hyperglykämischen Stoff in fast allen Handelsinsulinen mit Ausnahme des Insulins Novo entdeckt Wir wissen auch heute vor allem dank der Arbeit von BÜRGER ZIMMERMANN u Mitarb SUTHERLAND u DOVE GAEDE u a (Lit bei BÜRGER) daß dieser auch chemisch schon gut charakterisierte Stoff von den α Zellen des Inselsystems produziert wird und zwar anscheinend auch dann wenn die Insulinsekretion der β Zellen schon weitgehend gelitten hat Es wäre daher theoretisch denkbar daß in seltenen Fällen eine starke Überproduktion von Glucagon vorhanden ist und dadurch das Insulin in seiner Wirkung bis zur Resistenz paralysiert (vgl dazu J G ALIVATOS u MCCULLAG (1956)

Leider aber wissen wir vorläufig noch sehr wenig über die quantitativen Verhältnisse der Glucagonproduktion unter normalen und pathologischen Verhältnissen und ihre Bedeutung für die Regulation des Blutzuckers

Die Prognose der Insulinresistenz ist dubios und hängt im wesentlichen davon ab ob es gelingt die ihr zugrundeliegenden Störungen zu beseitigen In den von SMELO (1948) zusammengestellten 54 Fällen betrug die Mortalität 41 % In 9% war sie auf den D m selbst oder auf ein Koma zurückzuführen und SMELO fügt mit Recht hinzu daß der traurige Ausgang in diesen Fällen wahrscheinlich vermeidbar gewesen wäre 17 Kranke (= 32%) starben nicht an ihrem Diabetes sondern an den die Resistenz auslösenden Komplikationen 18 Kranke (= 33%) kamen mit dem Leben davon da es gelang die Ursachen zu beseitigen In 2 Fällen wurde die Insulinresistenz geringer in einem bestand sie in ziemlich unverminderter Stärke weiter Bei 7 Kranken war das weitere Schicksal unbekannt Es ist wohl mit Sicherheit anzunehmen daß diese recht ungünstigen Zahlen die zum großen Teil aus älterer Zeit stammen in Zukunft erheblich absinken werden

Die Mortalität des Komas hat sich so wesentlich gebessert daß sie z B in den Händen von JOSLIN u Mitarb fast auf 0% abgesunken ist Bei der contra insulär bedingten endokrinen Form gelingt es im zunehmenden Maße die Tumoren von Hypophyse und Nebennieren sowie die Überfunktionszustände der Schilddrüse zu beseitigen Bei den schweren Infektionskrankheiten hat die moderne Chemotherapie mit Sulfonamiden Penicillin Chloromycin Terramycin usw die Prognose so grundlegend verbessert daß auch hier die Todesfälle sehr zurückgehen Auch der Anaphylaxie können wir heute Herr werden

So bleibt nur eine kleine Gruppe schwerster chronischer Lebererkrankungen vor allem die Hämochromatose der wir auf die Dauer machtlos gegenüberstehen Sie ist aber sehr selten bei Diabetikern in dem großen Krankengut von JOSLIN u Mitarb waren es nur etwa 1‰ Da wir hinsichtlich der Ursache dieses auch sonst sehr seltenen Leidens noch völlig im Dunkeln tappen werden wir diese Todesfälle bis auf weiteres kaum verhindern können

Auch von der diätetischen Seite hat man versucht die Insulinresistenz zu bekämpfen FALTA empfahl durch starke Unterernährung den Insulinbedarf erheblich herabzusetzen Es gelingt dies auch in vielen Fällen besonders bei Fettleibigen doch ist da eine gewisse Vorsicht vor allem bei alten Leuten geboten wie gerade Beobachtungen von FALTA zeigen

Bei einer kontrainsulär endokrin bedingten Insulinresistenz ist von FALTA und seiner Schule KATSCH a u eine sogenannte Gegenregulationsbehandlung empfohlen worden die in einer eiweiß und kohlenhydratreichen und extrem fettarmen Diät besteht Es ist kein Zweifel daß diese bei Fettsüchtigen vor allem durch ihre Calorienarmut Gutes leistet Im übrigen habe ich aber keine Vorteile davon gesehen Die Resistenz blieb bei normaler Calorienzufuhr die gleiche

Schließlich hat man sich bemüht die Insulinempfindlichkeit auf *endokrinem Wege* zu steigern Dies gelang in der Regel ZIMMERMANN u Mitarb mit intramuskulärer Injektion von 10 mg Desoxycorticosteronacetat Experimentell hatten das gleiche schon vorher SAYERS u SAYERS festgestellt und auf eine Dämpferwirkung des Desoxytypus auf die ACTH Produktion des Hypophysenvorderlappens zurückgeführt

Die Besserungen sind aber im allgemeinen nicht sehr groß wie ich mich auch selbst überzeugen konnte und es erscheint mir sehr fraglich ob Fälle mit schwerer Insulinresistenz vor allem solche nicht kontrainsulär endokriner Genese darauf reagieren Bisher sind solche dieser Behandlung meines Wissens noch nicht unterworfen worden oder jedenfalls nicht publiziert

Immerhin erscheint es berechtigt diesen Weg an einem größeren Krankengute weiter zu verfolgen

ηη) *Insulinsucht und Insulinselbstmord*

Anhangsweise seien noch 2 mit der Insulintherapie in Verbindung stehende Erscheinungen erwähnt die Insulinsucht und der Insulinselbstmord

SCHLIACK (unter KATSCH) beschrieb 1955 einen eigenartigen Fall von *Insulinsucht* bei einer 19jährigen Krankenschwester die unter dem Verdacht eines Hyperinsulinismus in die Klinik Karlsburg eingeliefert wurde Es stellte sich aber heraus daß die Kranke aus Angst zuckerkrank zu werden 6 Monate lang täglich erst 5 später bis zu 20 E Insulin zum Teil mehrfach am Tage sich injiziert hatte Sie konnte ohne Rückfall geheilt werden In der Literatur konnten von SCHLIACK 10 ähnliche Beobachtungen ausfindig gemacht werden

Ebenso selten sind die Fälle von *Insulinselbstmord* bzw Selbstmordversuch V VOGL u S H YOUNGWIRTH haben sie anscheinend zuerst beschrieben dazu kommen noch neue Beobachtungen von GÜLZOW H BLOTNER sowie KOLLMEIER u KRAH [Lit bei GÜLZOW (1951)]

Im ganzen sind erst 10 Fälle von Insulinselbstmordversuchen mitgeteilt 3 führten zum Ziele Die höchste Menge in einem von VOGEL YOUNGWIRTH beschriebenen Falle betrug 2000 E Protaminzinkinsulin Dabei sank der Blutzucker auf 10 mg % Die Hypoglykämie dauerte meist tagelang und erforderte zu ihrer Beseitigung falls das überhaupt gelang enorme Glucosemengen In einem Falle waren es 1400 g intravenös in 6 Tagen und dann nochmals die gleiche Menge oral Erst nach 12 Tagen war bei diesem Diabetiker wieder eine Insulinzufuhr notwendig

Sie gestaltet sich allerdings bei Kombination von Allergie mit Resistenz, einer an sich sehr paradoxen Situation, meist sehr viel schwieriger als ohne diese Komplikation. Am zweckmäßigsten ist die sofortige Umschaltung auf ein mehrfach umkristallisiertes Insulinpräparat nach JORPES in zunächst gleichen Mengen. Da mit dem Verschwinden der Allergie die Resistenz gewöhnlich sehr rasch zurückgeht, müssen dann unter sorgfältiger Blutzuckerkontrolle auch die Insulinmengen sehr rasch abgebaut werden, um schwere Hypoglykämien zu verhindern. Die allgemeine Behandlung der Allergie mit Desensibilisierung und Antihistaminoticis ist die gleiche wie sonst (S. 790).

Die *letzte Gruppe* betrifft *andere, bisher nicht genannte Ursachen* einer Insulinresistenz. Dazu gehört die Insulinresistenz im Gefolge von schweren Herz- und Gefäßleiden, wofür die auf S. 790 mitgeteilte Krankengeschichte von REINWEIN ein Beispiel bietet. In anderen Fällen ist die Genese völlig unklar. Man könnte geneigt sein, einen Teil dieser Kranken der 1. konstitutionellen Gruppe zuzuweisen. Gegen die Berechtigung dazu spricht aber die Tatsache, daß die Insulinresistenz sehr oft genau so rätselhaft, wie sie kam, auch ohne irgendwelche Maßnahmen wieder verschwindet, während in der 1. Gruppe die pathologische Reaktion ein fast immer wieder reproduzierbarer Dauerzustand ist.

In manchen ganz unklaren Fällen könnte man geneigt sein, an eine *Glucagonwirkung* zu denken (S. 558). MURLIN u. BURGER haben diesen hyperglykämischen Stoff in fast allen Handelsinsulinen mit Ausnahme des Insulins Novo entdeckt. Wir wissen auch heute vor allem dank der Arbeit von BURGER, ZIMMERMANN u. Mitarb., SUTHERLAND u. DOVE, GAEDE u. a. (Lit. bei BURGER), daß dieser auch chemisch schon gut charakterisierte Stoff von den α-Zellen des Inselsystems produziert wird, und zwar anscheinend auch dann, wenn die Insulinsekretion der β-Zellen schon weitgehend gelitten hat. Es wäre daher theoretisch denkbar, daß in seltenen Fällen eine starke Überproduktion von Glucagon vorhanden ist und dadurch das Insulin in seiner Wirkung bis zur Resistenz paralysiert (vgl. dazu J. G. ALIVATOS u. MCCULLAG (1956).

Leider aber wissen wir vorläufig noch sehr wenig über die quantitativen Verhältnisse der Glucagonproduktion unter normalen und pathologischen Verhältnissen und ihre Bedeutung für die Regulation des Blutzuckers.

Die Prognose der Insulinresistenz ist dubiös und hängt im wesentlichen davon ab, ob es gelingt, die ihr zugrundeliegenden Störungen zu beseitigen. In den von SMELO (1948) zusammengestellten 54 Fällen betrug die Mortalität 41%. In 9% war sie auf den D. m. selbst oder auf ein Koma zurückzuführen, und SMELO fügt mit Recht hinzu, daß der *traurige Ausgang in diesen Fällen* wahrscheinlich vermeidbar gewesen wäre. 17 Kranke (= 32%) starben nicht an ihrem Diabetes, sondern an den die Resistenz auslösenden Komplikationen. 18 Kranke (= 33%) kamen mit dem Leben davon, da es gelang, die Ursachen zu beseitigen. In 2 Fällen wurde die Insulinresistenz geringer, in einem bestand sie in ziemlich unverminderter Stärke weiter. Bei 7 Kranken war das weitere Schicksal unbekannt. Es ist wohl mit Sicherheit anzunehmen, daß diese recht ungünstigen Zahlen, die zum großen Teil aus älterer Zeit stammen, in Zukunft erheblich absinken werden.

Die Mortalität des Komas hat sich so wesentlich gebessert, daß sie z. B. in den Händen von JOSLIN u. Mitarb. fast auf 0% abgesunken ist. Bei der contrainsulär bedingten endokrinen Form gelingt es im zunehmenden Maße, die Tumoren von Hypophyse und Nebennieren sowie die Überfunktionszustände der Schilddrüse zu beseitigen. Bei den schweren Infektionskrankheiten hat die moderne Chemotherapie mit Sulfonamiden, Penicillin, Chloromycin, Terramycin usw. die Prognose so grundlegend verbessert, daß auch hier die Todesfälle sehr zurückgehen. Auch der Anaphylaxie können wir heute Herr werden.

THALHAMMER O u W GRESSEL W en Kl n Wschr 1949 49
UMBER F Dtsch med Wschr 1938 I 443 — (2) Verh 14 Ges Verdgs usw Krkh 1936 II 1710 — UMBER F u FOLLNER (1) Kl n Wschr 1938 I 190 — UMBER F u STRORRING Kl n Wschr 1936 II 1710
u GLETT Kl n Wschr 1938 I 190
WIECHMANN F (1) Z inn Med 1931 10 4 ( ) Fortschr Ther 10 468 (1934) —
WIECHMANN E u KOCH Dtsch Arch kl n Med 160 301 (1938) — WIENER H J Amer J Med Sc 196 211 (1938) — WILDER J Dtsch Z Nervenheilk 11 19 (19 9) —
WILDER J BOOTHBY BABORKA KITCHEN and ADAMS J Metabol Res 2 01(19) —
WOHLWILL Fr Klin Wschr 1J 8 I 344 W TH Mschr Psych atr 8 1 9 (1929)

Insulinbehandl (ester Teil)

ALIVATOS I G and E P MCCULLAG J Amer Med Assoc 1 0 1098 (1956) — BAILEY C C Allerg e and D ab tes n Joslin u M tarb Treatn ent of d abetes 8 Aufl S 464 1946 —
BAILEY C C and A MARBLE J Amer Med Assoc 118 683 (1942) — BECHER z t be
KEHRER S 34 — BOCLIN R I LIBY et CHANDERLOT Pr s e méd 488 (1947) — BRAND
E Aminoac d compos t on of mpl prote n Ann New York Acad Sc 4 187 (1946) —
BURNETT C H and B A BURROWS Med Cl n N Amer 3 1293 (1948)
COLWELL J Amer Med A oc 1 1 31 (1944)
ENGEL Dtsch Tbkbl 10 60 1936)
FLECKENSTEIN A Ar I exper P tl u Pharmakol 1 53 (1950) — FRENKEL M J
GROEN and A F WILLE BRA DS R I ct on of erum potass um content w tl general zed muscular weakness d r ng d abet on Ned rl T jds hr Geneesk 194 I 04
GRAFE F Therap ewo I 9 10 (19
insul n olut ons B ochem c J 4 1 6 (1948) — GUTFRFUND H The osmot cpressore of depence upon PH concentrat on and t mperat re J och n c J 4 44 (1948)
HALLAS MØLLER Chem cal and b olog al nsul n tud s D ss Kopenhagen 194 —
Arch pharm Chem 67 (194) LAN ET 10 0 (1954) D ab ters 7 (1956) — HERI G
H W Hypo lykamische Zu tan I I I r le d r A wendung von Depotins lnen Ärztl
Wschr 1948 31
INGLE D J Pro Soc Exper B ol a Med 44 1 6
JOSLI E P F rtheran e of t atment of d abetes mell tus J Amer Med Assoc 139
I (1939) — Treatment of d ab te toda J Amer Med As oc 140 581 (1939)
KASTEIN G W Z f Ne rol 163 3 3 4 1938)
d abet hen Komas Dt h Ges n ll e tsue en 1 6 1 (1946) KATSCH G Ins l nbel andl ng des
L podystroph e Stuttgart G or Th e n 1949 KEITH N M and H B BURCHELL
Cl n al ntox cat on w tl pota um t occurren e renal uff c ency Am r J Med Sci
21 1 (1949) KEHRER F A D e Insul n
LABBÉ M Leçons cl n ques sur l d ab te Par s (1933) — LAWRENCE R D Glob n m
In — a crit c sm Pr t Med J 1948 LAWRENCE MEGER and NEVIN Quart J Med 11
(181 (194) LEE J D NAIDOO and J A TORRENS D abet c coma Treatme t w th and
w thout the early admin trat on of glucose Br t Med J 1949 6 — LERMAN Amer J
Med Sc 20 304 (1944) — Proc Amer D ab A oc 8 10 (1948) — LEVI and FRIEDMAN
New England J Med 975 (1941) — LOVELL J Cl n Invest 3 33 (1944) 26 67 (194)
MARBLE FERNALD and SMITH Endocr nology 3 (1940) — MARBLE A and SMITH
Proc Amer Diab As o 2 1 3 (1949) MARB E A and P WHITE Hypo lycaem e due
to ins l n in JOSLIN M tarb Treatment of d abetes (Z) 8 Aufl S 387 1946 — MARY
H Der Wasserhau halt des gesunden und kranken Menschen B rl n Springer 1933 —
MCQUARRIE THOMPSON and ANDERSON J Nutr t 11 (1936) — MEYER BISCH Z exper
Med 1 131 145 of 344 (19 7) — MIRSKY I A and R H BRON KAHN Th inact vat on
of nsul n by t sue extra ts Arch of B ol em 0 1 10 (1949) — MIRSKY I A Meta
bol m e 139 1 6 (19 6) MOHNICKE G Kl ptoman e n from anderInsul nhypoglykam e
Kl n Wschr 194 60 MURRAY J Glob n n lin Br t Med J 1948 313
PFEIFFER F F K S OFFLIN Schw z med W chr 1944 39
RAT FRY F t FROMENT Ann Med 4 169 (193) — REINER SEARLE and LANG Proc
Soc Exper B ol a Med 40 171 (1939) RE L A E I A MARBLE F n e Ge chts
punkte der neueren D abete fors I ng n den USA Schwe z med Wschr 1149 56
ROCHE Br t Med J 194 35 ROOT H F and TH CARPENTER Amer J Med Sc
206 31 (1943) R OT H F and A MARBLE D ab t c coma in JOSLIN u M t rb Treat
ment of d abetes 8 Aufl (7) S 4 0 1946 I WNTRFE L C ROOT H F Treatment of d ab coma J
of chro n d 1 1 (19 5) 1 an l BEARD Proc Amer Soc B ol Chem
191
SCHLUTER Kl n Wschr 1 1 6 — SHEPPARD J C H Area of d abet c coma treated
w th 6000 un ts of ns l n Br t Med J 1949 5 6 — SHEPPE W M and W M SHEPPE
The evoluat o of glob n n ul n n the treatn ent of d abetes mel t s We t V rg n Med J 4
79 1949) — SIDEN R H J L TULLIS and H F ROOT Serum pota um level in d ab t c

Literatur

Insulinbehandlung

(In das Verzeichnis dieses Abschnittes sind nur solche Arbeiten aufgenommen, die im Abschnitt Diätetische Therapie enthalten sind)

Zusammenfassende Referate in den Verh der 14 Tag der Ges für Verdauungs und Stoffwechselkrankheiten Stuttgart 1938 Die moderne Insulinbehandlung insbesondere mit Depotpräparaten mit den Referaten von HAGEDORN, JOSLIN und FALTA S 201 Leipzig Georg Thieme 1939 vgl auch STAUB Über Insulin und seinen Wirkungsmechanismus Erg inn Med 36 1 6 (19 7) JENSEN Insulin its chemistry and physiology New York 1939 vgl ferner die einschlägigen Kapitel in Zusammenfassende Darstellungen (Z) S 601 u ff

Insulinbehandlung (erster Teil)

ABEL J J E M K GEILING C A POULLER F K BELL and O WINTERSTEINER J of Pharmacol 31 65 (19?7) — ALLAN and SCHERER Endocrinology 16 41 (193) — ALPERT BARNETT and FERGUSON Endocrinology ?4 741 (1939

BARTELHEIMER H Erg inn Med 59 595 (1940) — BERNHARD u STRAUC Z klin Med 104 144 (19?6) — BERRY M G and F HELWIG J Amer Med Asso 9 3 (1945 — BERTRAM F Klin Wschr 19? II ?0?7 8 193? II 1998 — BLOTNER H New England J Med ?03 09 (1930) — Amer J Med Sc ? 387 (1954) — BOLLER R Klin Wschr 1930 3? — BO SKO V CHR u SLADOVIC Dtsch Z Chir 3 63 (1940) — B RGER ? u KOHL Arch exper Path u Pharmakol 1 4 130 (1934)

CLAUSEN ? D s Kopenhagen 1934 — COLLENS W S and others New England J Med ?41 610 (1949)

DEPISCH F J Klin Wschr 19 6 II 196 — D ENST C Klin Wschr 1941 I 8 8

FELLNER K Insulinresistenz im Coma diabeticum Inaug Diss Würzburg 1939 — FERRERO u SERVIS zit bei WARREN (Z) — FISCHLER F (1) Physiologie und Pathologie der Leber 1 Aufl Berlin Springer 1916 — ( ) Münch med Wschr 19 3 II 1407 — FLETCHER and W P CAMPBELL J Metabol Res ? 637 (19?)

GLASSBERG SORROGGI and TAUSSIG Arch Int Med 40 676 (19 7) — GRAFE E (1) Verh Kongr Inn Med Wiesbaden 193 8 (2) Münch med Wschr 1939 I 481 Therapiewoche (19 5) — GRAHAM Acta med scand (Stockh) Suppl 90 54 (1938)

HAGEDORN H C (1) J Amer Med Assoc 106 177 (1936) — ( ) Ref Verh 14 Tag Ges Verdgs u Stoff krkh 1938 ?01 — HAGEDORN H C NORMAN JENSEN KRARUP u WODSTRUP Acta med scand (Stockh) Suppl S 678 (1936) — HALLERMANN Dtsch med Wschr 1930 1611 — HARTMANN Arch Int Med 56 413 (193) — HET ALL Acta med scand (Stockh) 6? 334 (19) — HIMSWORTH H P Lancet 193 165 — HULT H and E JORPES Lancet 1949 780

JOHN H J Amer Med Assoc 10 587 (1935) 11 ? 7 (1939) — Metabolism 4 04 (1955) — JOSLIN E P and LAHEY Amer Med Sc 1 6 1 (19 8) Ann Surg 100 6 9 (1934)

KATSCH G SCHOLDERER u KLACK Z klin Med 1 9 608 (1936) — KENLE F u R STORTI Zbl inn Med 1941 45 — KOLLMEIER u H KRAHL Münch Med Wschr 19 1434

LASCH F (1) Med Klin 1935 I 957 — (?) Dtsch med Wschr 1940 I 1154 — LASCH F u E SCHOENBRUNNER (1) Arch exper Path u Pharmakol 180 469 (1935) 18 43 (1936) ( ) Klin Wschr 1938 114 u 117 — LINDS Y J W E CL F CE M A SELINGER and K H MISH Ann Int Med 10 189? (1937) — LIPS Nederl Tijdsch Geneesk 193 487 — LOZINKI E u L J FROHLICH Canad Med Assoc J 46 6 (194

MACLEOD J J P and W R CAMPBELL Insulin and its use in diabetes Baltimore Williams & Wilkins Company 19 5 — MALTEN Münch med Wschr 1938 166 — MASON J Clin Invest 9 31 (1931) — MINKOWSKI O Med Klin 19 ? Nr 1 u 13

NEERGAARDT F Klin Wschr 19 6 II ?148

PALISA Arch f Psychiatr 108 633 (1938) — PETERS KYDD and EISEMAN J Clin Invest 1 355 (1933) — POPPER u JAHODA Klin Wschr 1930 II 1 85

RABINOWITCH and PETERS Amer J Med S 1 8 9 (19 9) — J Med S 19 ?8 (19 8) — RATHERY F FROMENT et BARGETON Schweiz med Wschr 1936 I 413 — REINWEIN H Dtsch med Wschr 19 9 I 951 — ROSENTHAL F Med Klin 19 46 — ROOT H F and R D STORY Blood complications in JOSLIN u M tarb 9 ed 514 (19)

SAKEL (1) Wien med Wschr 1934 I 1211 ( ) Neue Behandlung der Schizophrenie Wien M Perles 1935 — SCHNEIDER K Behandlung der Geisteskrankheiten Jena Gustav Fischer 1941 — S EPPE W M West Virginia Med J 9 10 (1933) Zit bei JOSLIN (Z) — SIGWALD L Hypoglycemie Paris G Doin & Cie 193 — SMITH K and H E MARTIN Diabet 3 ?87 (1954) — SUNDERMANN AUSTIN and WILLIAMS J Clin Invest 11 1?61 (193?) — STAUB H Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie 1? 1 1930 — STRAUSS H (1) Klin Wschr 19 5 I 491 — ( ) Zbl Herzkrkh 18 (19?6) — STRIECK F (1) Dtsch Arch klin Med 18 373 (1938) — ( ) Klinische Erfahrungen über die Anwendung neuer Insuline Erg inn Med 546 (1939)

Oberdisse K Insulinresistenz und Diabetes mellitus Dtsch Arch klin Med 193 274 (1948)
Peiner Searle and Lang Proc Soc Exper Biol a Med 40 171 (1939) — Root
H F and M Carpenter Amer J Med Sci 206 234 (1946) — Rose W R and others
Diab 2 462 (1953)
Schnetz H Verhandl d 14 Tag d r Ges f Verd u Stoffwechsel Krankh Stuttgart
S 268 (1938) — Smelo L S Lack of response to insulin Report of a patient treated with
5000 units per 24 hours South Med J 40 333 (194) — Sprague R (Mayo Clinic) Diabetic
acido is and coma Med Clin N Amer Nation wide number 194 445 — Stephens J W P
M Donaldson and A Marble Use of mixtures of NPH and unmodified insulins Amer Arch
Int Med 88 356 (1951)
Wilder R M Management of diabete in a general medical practice Amer J Med
7 6 5 (1949)
Zeile K Über Insulin Pharmazie 5 97 (19 0) — Zimmermann B and Th J Dono
van Hyperglycaemie effect of insulin Amer J Physiol 153 197 (1948) — Zimmermann
H J u a Effect of desoxycortico teronacetat on insulin sensivity Proc Soc Exper Biol
a Med 3 81 (1950) — Zondek H Unusual ases of diabetes mellitus (undulating dia
betes) Acta med scand (Stockh) 134 129 (1949)

Insulinbehandlung (vierter Teil)

Becher zit bei Kehrer S 34 — Bertram F u Mitarb Longinsulin Hoechst Dtsch
med Wschr 1954 8 u 1955 0 — Boulin R u a Statisque de la mortalité du coma
diabétique traité par la cocarboxylase en 1950 Bull Soc méd Hôp Paris 6 347 (1951) —
Bresgen C u H Heinlein Über eine neue Möglichkeit percutaner und rectaler Insulin
applikation und absorption Münch med Wschr 1951 65 — Bruch E Neue Fortschritte
in der Insulinphysiologie Dtsch Z Verdgs usw Krkh 11 1 (1951) — Brown H F Sanger
a others Biochem Z 60 5 (1953) — Bürger M Altern und Krankheit Leipzig Georg
Thieme 1947
Constam G P Schweiz med Wschr 19 4 00 (Lente insul) — Crampton J H and
others Proc Amer Diab Assoc 21 (1935)
Danowski P S u a Studies in diabetic acidosis and coma with particular emphasis on the
retention of administrered potassium J Clin Invest 28 1 (1949) — Dienst C Klin
Wschr 1941 858 — Dörzbach F u F Lindner Über ein neues Depotinsulin mit ab
gestufter Wirksamkeit Dtsch med Wschr 19 4 440
Faelli C Z f Aero olforsch 3 309 (1954) u 4 (1954)
Gaede K Neuere Erkenntnisse über die innere Sekretion des Pankreas und deren
Bedeutung für die Regulation des Kohlenhydratstoffwechsels Referat auf der 57 Tagg der
Dtsch Ges für Inn Med Verh S 34 1951 — Gilleland J C and M M Martin Brit
Med J 1951 14 — Grotf L R Neuzeitliche Diabetesbehandlung Fg inn Med 18 301
389 (1933) — Günther O (unter Katsch) Insulin Fettschwund Diabetiker 4 114 (1954)
Haurowitz F Chemistry and biology of proteins S 54 u 68 New York Academic
Press 1950 — Hoff H O Loetzl u H Strotzka in Bollers Diabetes (Z) S 503 (1950)
Karr W G Scull and O H Petty J Labor a Clin Med 18 1 03 (1933) —
Kepler (Mayo Clinic) Med Clin N Amer 9 9 (1938) — Kienle T u P Storti Zbl
inn Med 1941 45 — Klotzbücher F Rectale Insulinresorption vermittels Hyaluronidase
Dtsch Z Verdgs usw Krkh 12 (195) — Kohler V u A Fleckenstein Die Stellung des
Desoxycorticosteronacetats im normalen und pathologischen Kohlenhydratstoffwechsel Dtsch
Arch klin Med 189 530 (1942) 191 48 (1943) — Krainick H G zit bei Bertram (Z)
19 — Zur Frage der Zuckerzufuhr bei der Behandlung des diabetischen Komas Wiss Z Univ
Greifswald 1 Med naturwiss R N 3—6 Sonderh S 113 (1951/52) — Kutschera Aich
bergen H Die Tuberkulose im D h meli herausgegeben von R Boller (Z) S 440 (1950)
Markees S Über die Regulation der Brenztraubensaure Stoffwechselexperimente beim
normalen und diabetischen Organismus Z klin Med 145 354 (1949) Schweiz med Wo 1951
114 — Stoffwechselgrundlagen und Indikationsgebiete der Cocarboxylase Dtsch med
Wschr 1953 9 1 — Martin M M and J C Gilliland Physiological activity of insulin
dialysate by mouth Nature (Lond) 16 904 (1951) — Meythaler F u J Stahnke Verh
dtsch Ges inn Med 1930 115 — Meythaler F G Lobenhofer u W Haggenmiller
Die adrenale Gegenregulation auf Insulin bei den verschiedenen Konstitutionstypen Dtsch
Arch klin Med 198 305 (19 1) dort auch die alteren einschlagigen Arbeiten von Mey
thaler und seinen Schülern — Mohnicke G (unter Katsch) Versuche mit Pankreasmellin
Neu ein Beitrag zum Problem der peroralen Insulintherapie Pharmazie 1950 5 2
Nicolson W M and W S Branning J Amer Med A soc 134 1 9- (1947)
Perry S M and S L Rosenbaum New England J Med 24 847 (1951) — Pratt J
H. Zur Geschichte der Entdeckung d Insulins Sudhoffs Arch 38 48 (1954)
Roch M u F Scielunoff Schweiz med Wschr 1943 1399 — Ryle A P Sanger and
others Biochem J 60 541 (1955)

soma New England J Med 240 502 (1949) — SOMOGYI M Effect of insulin injections repeated in brief intervals Endocrinology 47 436 (1950)
TALBOTT and SCHWAB New England J Med 222 585 (1940)
VARGAS L Subcutanaeus implantation of insulin in diabetes mellitus Lancet 1949 598 — VARTIAINEN J Clinical experiences with Di insulin Ann med int fenn 36 91 (1947) — VOGEL A and S H YOUNGWIRTH New England J Med 241 606 (1949)
WEITZEL G Verzogerungsinsuline Ärztl Forsch 3 167 (1949) — WENDT H u P ARNOLD Über todliche Hypoglykamien bei Diabetikern als Folge chronischer Unterernahrung Dtsch med Wschr 1948 278 — WHITE P Diabetes to day J Amer Med Wom s Assoc 4 55 (1949) — WILDER R M Insulin mixtures and conservation of insulin Amer J Med 5 532 (1948) — ZONDEK H Acta med scand (Stockh) 134 129 (1949)

Insulinbehandlung (dritter Teil)

BANTING F G and others Anti insulin activity of serum of insulintreated schizophrenic patients Amer J Psychiatr 115 562 (1938) — BERRY G M and F C HELWIG Amer J Med 4 923 (1948) — BORNSTEIN J and PH TREWHELLA An anti insulin factor in the plasma of diabetic patients Med J Austral 1 119 (1951) — BOULIN R et autres Pre se méd 5 659 (1949) 58 715 (1950) — BURGER M Insulin und Glykogen Z inn Med 2 311 (1947)
CAMPBELL KEESER and KEPLER Proc Staff Med Mayo Clin 15 520 (1940) — COLMANT H J Die Medic 1954 1510 — COLWELL A R The use of insulin preparation G P 4 (1951) Ref Diab Abstract (ZI) 10 171 (1951)
DANOWSKI T S and others Jl Clin Invest 28 1 (1949) — DAVIDSON J K and E E EDDLEMAN Insulin resistance Review of the litteratur and report of a case associated with carcinoma of the pancreas Arch Int Med 86 729 (1950) — DOLGER H Prepared insulin mixtures in the treatment of the diabetic patients Amer J Med 8 583 (1950) — DILLON and DYER Amer J Med Sci 190 683 (1935)
ERBSLOH F (unter BODECHTEL) Fortschritte in der Pathologie der cerebralen Hypoglykamiefolgen Fortschr Neur 1949 412
FALTA W Über Insulingewohnung Wien klin Wschr 1936 12 — FRENKEL M J GROEN and A F WILLEBRANDS Reduction of serum potassium content with generalisazed muscular weakness during coma Nederl Tijdschr Geneesk 91 1704 (1947)
GREIFF C Munch med Wschr 1942 968 — GULZOW M Z klin Med 148 419 (1951)
HAMPTON A G H B MULHOLLAND and others J Amer Med Assoc 161 788 (1956) — HAUNZ E A Arch int Med 83 515 (1949) — HAUZ E A u a An approach to the problem of the brittle diabetic patient J Amer Med Assoc 142 168 (1950) — HIMSWORTH H P Diabetes mellitus Its differentiation into insulin sensitive and insulin intensitive types Lancet 1936 127 — HOPKER W Der Einfluß der Kriegs und Nachkriegszeit auf den Diabetes mellitus Klin Wschr 1949 4 8 — Hypoglykämische Ganglienzellenveranderungen (Zugleich ein Beitrag zur Pathoklisenlehre) Z klin Med 148 448 (1951) — Beitrag zum Hypoglykämieproblem II Mitt Ärztl Forsch 5 9 (1951) — HÖPKER W u WINCKLER Insulintoleranz und Konstitution Dtsch Arch klin Med 197 148 (1950) — HOLLER J W Potassium deficienty during the treatment of diabetic acidosis J Amer Med Assoc 131 1186 (1946) — HULT H and E JORPES Is insuline antigenic? Lancet 1949 780
IZZO J L u a A clinical comparison of modified insulins J Clin Invest 29 1514 (1950)
JANISH O Med heute 553 (1953) — JOHN H J Arch int Med 37 489 (1926) — J Amer Med Assoc 99 620 (1932) — Stati t Study of 6000 ca e u of Diabetes Ann int 33 9 5 (1950) — JOSLIN E P Diabetes New England J Med 238 437 (1948)
KEPINOW L Press med 1940 1062
LEIPERT TH Die Chemie des Insulins In R BOLLERS Diabetes mellitus (Z) S 97 1950 — LOWELL F C Immunologic studies in insulin resistence II The presence of neutralizing LEVI and FRIEDMAN New England J Med 223 975 (1941) — LOWELL F C Immunologic studies in insulin resistence II The presence of neutralizing factor in the blood exhibiting some characteristics of a antibody J Clin Invest 23 233 (1944) — LUNTZ G R W N Diabetic coma Brit Med J 1948 440
MARBLE A Pitfalls in the treatment of diabetic coma J Kansas Med Soc 49 56 (1948) — MARKEES S Zur Therapie des Coma diabeticum Helvet med Acta 16 386 (1949) — MARKEES S u F W MEYER Behandlung des diabetischen Komas und Cocarboxylase Experimentelle Befunde und klinische Ergebnisse Schweiz med Wschr 1949 931 — MARTIN W B u a In ulinresistance Critical survey of the literature with report of a case J Clin Endocrin 1 387 (1941) — MIRSKY J A and R H BROH KAHN The role of insulinase in the regulation of carbohydrat metabolism J Clin Invest 27 549 (1948) — MIRSKY J A R H BROH KAHN u a The inactivation of insulin by tissue extracts I The distribution and properties of insulin inactivating extracts (Insulinase) Arch of Biochem 20 1 (1949) — MIRSKY J A CL J PODORE J WACHMAN and R H BROH KAHN The urinary excretion of insulin by normal and diabetic subjects J Clin Invest 2 515 (1948)

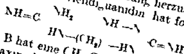
Es gibt Kranke, die so unter den Unannehmlichkeiten der dauernden Insulininjektion leiden, daß ihnen fast jedes Mittel recht ist, sie zu vermeiden. Manchmal gelingt das durch eine besonders strenge Diäteinschränkung mit nur 100—150 Kh. In anderen Fällen ist der Insulinbedarf mit 10—20 E so gering, daß man versuchen kann, dafür einen gewissen Ersatz zu schaffen. Es ist dies die orale Therapie mit Guanidinpräparaten und neuen Sulfonamiden (B 55, Nadisan, Invenol, Rastinon usw.).

aa) Die Behandlung mit Guanidinpräparaten.

Eine gewisse Zeitlang schien es, daß die von E. FRANK, einem Schüler von MINKOWSKI, 1926 inaugurierte Behandlung mit *oralen Guanidinpräparaten*, insbesondere Synthalin A und B, eventuell Gelagin einen solchen Ersatz böte. Heute hat allerdings diese damals Aufsehen erregende Behandlung fast nur noch historisches Interesse (gute Sammelreferate bei MAIER-WEINERTSGRÜN), und BOLLER hat nicht ganz unrecht, wenn er schreibt: „Die Guanidintherapie des Diabetes dürfte wohl abgeschlossen sein." JOSLIN u. Mitarb. erwähnen sie in ihrer großen Monographie überhaupt nicht mehr. Synthalin wird auch heute wieder hergestellt von der Firma Schering. Trotzdem sei mit einigen Worten auf diese an sich sehr interessante und theoretisch gut begründete Behandlung eingegangen, die nur wegen ihrer Nebenwirkungen in manchen Fällen in Mißkredit gekommen ist.

Die stark blutzuckersenkende Wirkung der Guanidine wurde zuerst von WATANABE (zit. bei DALE) angegeben. Sie ging aber mit toxischen Schädigungen einher. F. FRANK gelang es 1926 nach sehr vielen Vorversuchen durch Einfügung zahlreicher CH_2-Gruppen im Synthalin ein Präparat mit ausgesprochen hypoglykämischer, aber kaum noch toxischer Wirkung herzustellen.

Das Synthalin A, ein Dekamethylendiguanidin, hat folgende Formel:



Das bessere Synthalin B hat eine CH_2-Gruppe mehr.

Synthalin senkt bei maximal diabetischen Hunden sehr stark den Blutzucker und bringt die Glykosurie ganz oder fast ganz zum Verschwinden. Anstiege des respiratorischen Quotienten nach Zuckerzufuhr sprachen auch für eine bessere Verbrennung (LUBLIN, zit. bei FRANK). Der Angriffspunkt ist wahrscheinlich ein zentral nervöser, da die Guanidine zentral im Mittelhirn angreifende Krampfgifte sind (vgl. EICHHOLTZ). Da, wo noch Inseln vorhanden sind, wird anscheinend auch auf diese, sei es direkt oder indirekt, ein Reiz ausgeübt (REINWEIN), so daß zum Teil eine Inselpeitsche vorliegt. W. CREUTZFELDT u. F. TECKLENBURG beobachteten kürzlich (1955) bei der A-Synthalinhypoglykämie von Kaninchen eine Degeneration und Vacuolisierung der A-Zellen. Doch soll diese nicht Ursache der Hypoglykämie sein, sondern Folge einer Störung des intermediären Stoffwechsels oder der Leberfunktion, da Glucagonzufuhr diese Hypoglykämie nicht beseitigt.

Angesichts der toxischen Nebenwirkungen, die vor allem von STAUB, BERTRAM und DALE beschrieben wurden, kamen bei Menschen nur kleine und intermittierende Dosen in Betracht. Dementsprechend gab E. FRANK folgende Anweisungen:

1. Tag 3 × 5 mg	2. Tag 2—3 × 10 mg	3. Tag 3 × 10 mg
4. Tag Pause	5.—7. Tag 3 × 10 mg	8. Tag Pause

und im gleichen Rhythmus weiter.

Die Hoffnungen und Annahmen FRANKS, größere Insulinmengen (bis 40 E) auf diese Weise zu ersetzen, erfüllten sich nicht.

SASS and ALEXANDER Arch of Neurol 41 ,86 (1939) — SAYERS G and M A SAYERS Recent Progr in Hormone Res 2 81 (1948) — SCHWARZ E u F KOLLER Schweiz med Wschr 1949 939 — SCHONBERG W Dtsch med Wschr 1954 587 — SCOTT and PARKER Tr Roy Soc Canada 26 287 (1932) — STEPP W u A SAUER Dtsch Arch klin Med 16 (1929) — SUTHERLAND E W and CH DE DUVE J of Biol Chem 175 663 (1948) — SWALLOW K and A L SHUTE NPH Insulin a preliminary report Canad Med J 6 (1951)
THURN P Therapeutische Prufung eines neuen oralen Diabetesmittels (Pankreasmehlin Neu) Dtsch med Wschr 1950 1691
VETTER Wien Z inn Med 31 370 (1950) — VOIT K u B KNICK Dtsch med Wschr 1955 16

Insulinbehandlung (funfter Teil)

BALFOUR W M and SPRAGUE Amer J Med 7 596 (1949) — BELLWINKEL, H W Dtsch med Wschr 1954 1896 — BOULIN P H CHIMÈNES et P TOURNEUR Étude de 14 cas de lipodystrophies insuliniques Presse med 1 1952 1024 — Are diabetic degenerative complications preventable? Brit Med J 14 8 (1954) — BUTTLER A M New Engl J Med 247 648 (1952)
CONN J I and M H LOEBLASS J Immunol 74 329 (1955)
ESTEN and DUHM Internat M Digest 40 16 (1942)
FONTAINE R G STOLL et P FRANK Action de l acétate de desoxycorticostérone (DOC) sur certain diabetes insulinoresistants A propos de deux observations Ann d Endocr 13 24 (1952) — FOX F C and other Brit Med J 1202 (1953) — FROSTIG Amer J Psychiatr 96 1167 (1940)
GOODMAN J J Rev Insulin hypoglycemic reactions in diabetic patient Metabolism 2 485 (1953) (81 Literaturangaben) — GULZOW M u D MUTING Die lipophile Dystrophie in Festschr fur G KATSCH Wiss Z Univ Greifswald 1 4—7 46 (1950/51) — GURLING K J and other Brit med J 71 (1953) Lente Ins — GYSIN M and J I WILSON Dis Nerv System 15 138 (1954)
HALLAS MOLLER K Diabetes 5 7 (1956) — HIMWICH W A Brain metabolism and cerebral disorders Baltimore Williams & WILKINS Company 1951 — HIMWICH and others Science (Lancaster Pa) 86 271 (1937) — Amer J Psychiatr 96 371 (1933) — HOFFER, W Die Wirkung des Glucosemangels auf das Gehirn Stuttgart Georg Thieme 1954
JOSLIN E P Med Clin N Amer 4 1723 (1921) — JORPES E Arch Int Med 83 363 (1949) — Acta med scand (Stockh) Suppl 235 138 313 (1950)
LAUNO O Recrystallized insulin in insulinallergie with report of a case of insulin resistance with local and general allergic reactions Acta med scand (Stockh) 143 200 (1952) — LUKENS F D W Studies on the pathogenesis of diabetes Canad Med Assoc J 65 334 (1951)
MARBLE A and A E RENOLD Trans Ass Amer Physicl 62 219 (1949) — MARTIN F Insulinresistance Progress in clinical endocrinology ed by S SOSKIN S 210 New York Grune & Stratton 1950 — MASON E H The life history of a diabetic who aquired a unusual tolerance to insulin J Clin Invest 9 31 (1930) — MELLINGHOFF K u DUENSING Dtsch Arch klin Med 196 569 (1950) — MIRSKY J A B SIMKIN and P H BROH KAHN The inactivation of insulin Arch of Biochem 28 415 (1950) — HALLAS MILLER K Lente Insulene neueste Lit Diab 5 7 (1956) — MURRAY J and B WILSON The new insulins lente ultralente and semilente Brit Med 1 1953 1023
OAKLEY W Lente insulin (insulin zincsuspension) further studies Brit Med J 1953 102 — OPPENHEIMER Med Klin 1927 1138
PALEY P G and R F TUNBRIDGE Dermal reactions to insulintherapy Diabetes 1 29 (1952) — POETZL O u STROTZKA zit bei BOLLER (Z) S 503 (1950)
RAUSCH STROOMANN J G u H SAUER Zur Frage der Insulinresistenz durch Antikorperbildung Klin Wschr 1953 551 — RENOLD A E and A MARBLE J of Biol Chem 185 367 (1950) — RENOLD A E A MARBLE and D FAWCETT Endocrinology 46 55 (1950)
SAYERS G and M A SAYERS Endocrinology 40 265 (1947) — SCHECTER A E and B H WIESEL C COHN Amer J Med Sci 202 364 (1941) — SLAYTON K J and others New Engl J Med 2 3 79 (1950) Lente Insuline — SHELO L S Insulinresistence Proc Amer Diab Assoc 8 7 (1948) — SOMOGYI M J of Biol Chem 141 219 (1941) — SOMOGYI M and A WEICHSELBAUM J of Biol Chem 145 567 (1934) — STEICKWALD H u W ARTEMANN Nachweis von Insulinantikorpern bei Diabetikern Klin Wschr 1956 80 — STRING F K Dtsch med Wschr 1937 10
ZIMMERMANN H J u a Changes in responsiveness to insulin induced by desoxycorticosterone in diabetes J Clin Endocrin 11 728 (1951)

d) Anderweitige Therapie

Die Erfolge der Diat und Insulinbehandlung sind bei richtiger Verwendung so ausgezeichnet daß andere therapeutische Maßnahmen hochstens als Unterstutzung in Betracht kommen oder in besonders gelagerten Fallen als ein gewisser Ersatz fur Insulin

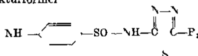
MONTLOIVO (Lit bei LEVIS) erzielte mit Extrakten der Früchte der Hundrose (Rosa canina) gleichfalls auch bei oralen Gaben hypoglykämische Effekte

Die Bestrebungen mit Glykokininen einen gewissen Insulinersatz zu schaffen ruhen also keineswegs Sie sind theoretisch wohl berechtigt aber es ist unwahr scheinlich daß ihnen ein praktischer Erfolg der auch wirtschaftlich tragbar ist beschieden sein wird Durch die Entdeckung der oralen Sulfonamidtherapie sind diese Bestrebungen ganz in den Hintergrund gedrängt

γγ) Orale Insulinersatztherapie mit Sulfanylderivaten

Während die beiden bisher besprochenen Versuche einer oralen Insulinersatz therapie nur von sehr zweifelhaftem Werte sind bietet die in den letzten Jahren ausgearbeitete Therapie mit Sulfanylderivaten große Erfolgsaussichten

Sie verdankt in gewissem Sinne einem glücklichen Zufall ihre Entstehung Als mehrere deutsche pharmazeutische Fabriken sich um eine Verbesserung und Verfeinerung der Sulfonamidtherapie bemühten vor allem die Firma C F Boehringer & Söhne Mannheim Waldhof stießen sie auf Substanzen mit eigenartig starker Blutzuckersenkung 1941 fanden VONKENNEL u KIMMIG eine blutzucker senkende Wirkung des Sulfonamid p Aminobenzolsulfamidoisopropylthiodiazols (JPTD) mit der Strukturformel



wobei P_1 = isopropyl bedeutet

JANBON u Mitarb machten 1942 mit dieser Substanz die nur sehr langsam vom Organismus ausgeschieden wird die ersten klinischen Versuche Es kam dabei mehrfach zu schweren hypoglykämischen Zuständen mit Bewußtseinstrübungen und sogar vereinzelten Todesfällen genau wie bei der schweren Insulinhypo glykämie Therapeutisch halfen frühzeitige und große Traubenzuckergaben

LOUBATIÈRES u Mitarb bemühten sich in zahlreichen Untersuchungen der Jahre 1942—1955 in dieser Richtung weiter Aus den letzten Jahren stammen Untersuchungen von KLEINSORGE KUHNAU HOLT u Mitarb sowie ACHELIS u HARDEBECK (Lit bei H MASKE) mit der experimentellen Erprobung des JPTD Präparates und eines von der Firma Boehringer & Söhne hergestellten neuen sehr einfachen Sulfonamides des N_1 sulfanilyl N n butylcarbamides das zunächst als Substanz BZ 55 bezeichnet später als Nadisan in den Handel kam Es hat die Strukturformel NH_2—C$_6$H$_4$—SO—NH—CO—CH—P wobei P n butyl bedeutet

Das gleiche Medikament wird von den Hoechster Farbwerken unter dem Namen Invenol in den Handel gebracht Nach dem günstigen Ausfall der Tierversuche be gann die klinische Erprobung beim Menschen durch KLEINSORGE FRANKE u FUCHS und in großem Maßstabe durch BERTRAM u Mitarb ELINOR BENDFELDT und H OTTO (Lit bei MASKE) u G PETERS Nach einer eben (März 1957) erschienenen Mitteilung von ACHELIS wurden bis dahin in Deutschland 250000—300000 Kranke damit behandelt In Amerika sind es 10000 Die kürzlich (Febr 1957) erscheinende Nr der amerik Zeitschr Diabetes berichtet auf 9. Seiten über zahlreiche Arbeiten Konferenzen und Symposien (vgl Metabolism) an denen fast sämtliche ameri kanischen Diabetesforscher aus Deutschland ACHELIS teilnahmen Die deutschen Erfahrungen wurden im wesentlichen bestätigt vor allem von ROOT Boston doch wird den toxischen Schädigungen bis zu Todesfällen die in 5 36—9 2% gefunden wurden eine erhebliche Bedeutung zugemessen Das neue Verfahren eignet sich keineswegs für alle Zuckerkranken

Nach eigenen Erfahrungen meiner Klinik uber welche REINWEIN u FEIGENHEIMER bei 68 Kranken berichteten war nur in 20—30% der Falle eine deutliche Einwirkung auf die Glykosurie zu erkennen sie ging aber nicht uber 15 g pro Tag hinaus

In der Halfte der Falle mußte die Behandlung wegen dyspeptischer Beschwerden die auch durch Decholin Cholactol Calciumcarbonat usw nicht beseitigt werden konnten abgebrochen werden Schlimmer aber noch als diese geringen therapeutischen Erfolge waren toxische vereinzelt sogar zum Tode fuhrende Schadigungen vor allem der Leber (MORAWITZ u ADLER BERTRAM FRANK) Auch Verschlechterungen der Stoffwechsellage traten manchmal ein (BERTRAM u a) BANSE beschrieb Herzschadigungen Mit allen diesen und ahnlichen Feststellungen zahlreicher Nachprufer war der Stab uber diese im Anfang so hoffnungsfreudig begrußte Therapie gebrochen Das Ausland stand ihr von vornherein skeptisch gegenuber und die amerikanische Arzneimittelkommission weigerte sich Synthalin unter die offiziell zulassigen Arzneimittel aufzunehmen

Was fur das Synthalin gilt trifft auch fur alle anderen Guanidin haltigen Medikamente wie *Galegin* (REINWEIN) *Antikoman Omalkan Gluchorment u a* sowie das *Glycostop petrole birectific* von LIEVENS u DOGNAT zu Zwar werden immer wieder von Kranken gunstige Erfolge berichtet sie halten aber nach meinen Erfahrungen nie einer Kritik stand

ββ) Die Verwendung von Glykokininen

COLLIP der ausgezeichnete physiologische Chemiker von Toronto und Berater der Insulinentdecker stellte unter Benutzung des gewohnlichen Verfahrens zur Herstellung des Insulins aus einer großen Reihe von Pflanzen besonders Gemusen Substanzen von insulinahnlicher Wirkung her d h mit der Fahigkeit den Blutzucker herabzudrucken Er nannte sie daher Glykokinine Derartige Substanzen wurden teils von ihm teils von zahlreichen anderen Autoren aus Hefe Getreide Lattich Gras Kartoffeln Sellerie Artischocken Meerrettich Heidelbeeren Kohl Spinat Hafer Pilzen Kastanien Eicheln Bohnen usw man kann *fast* sagen aus fast allen wichtigen Gemusearten extrahiert und manche Autoren wie z B ALLEN waren demgemaß geneigt die gunstige Wirkung von Gemuse und Hafertagen bei Diabetikern auf den Gehalt an Glykokininen zuruckzufuhren Obwohl diese Substanzen in der gleichen Weise wie das Insulin gewonnen werden unterscheiden sie sich prinzipiell von ihm einmal durch die perorale Wirkung ferner die langsamere Blutzuckersenkung der manchmal ein hyperglykamischer Effekt vorausgeht Die Natur dieser Substanzen ist im allgemeinen unbekannt mancherlei spricht dafur daß das *Galegin* (REINWEIN) das erste rein gewonnene Glykokinin ist jedenfalls decken sich seine biologischen Eigenschaften vollig mit den von COLLIP u a beschriebenen

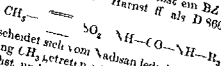
Großere praktische Bedeutung haben die Glykokinine nicht gewonnen Nur das *Myrtillin* aus Heidelbeeren hergestellt ein altes in der Volksmedizin der osterreichischen Alpenlander viel geruhmtes Diabetesheilmittel ist naher untersucht Ausgangspunkt fur die Darstellung bildeten frische Blatter oder die *Droge* Fol Myrth Den ersten Mitteilungen von EPPINGER MARK und WAGNER uber gunstige Wirkungen vor allem im Tierexperiment folgten warme Empfehlungen von ALLEN JOSLIN allerdings erwahnt dies Mittel neuerdings uberhaupt nicht mehr

MACDONALD u WISLICHY stellten aus Kohl einen blutzucker senkenden Extrakt von ihnen Vegulin genannt her Die auch bei diabetischen Menschen wirksame Menge entspricht etwa 6 kg Das gleiche hatten auch DUBIN u CORBITT behauptet aber alle diese Angaben konnten von LEWIS (dort Lit und Kritik dieser Arbeiten) nicht bestatigt werden

und vermutet eine Herabsetzung der Glucagonproduktion Da es sich aber um sehr große Dosen handelte die weit uber die entsprechenden therapeutischen beim Menschen hinausgehen so durfte die Beweiskraft dieser Befunde nicht sehr groß sein um so mehr als bei Sektionen von Diabetikern die lange mit Nadisan behandelt wurden keine Veranderungen der A Zellen gefunden wurden

Dies Dunkel hinsichtlich des Wirkungsmechanismus dieses neuen Therapeuticum ist vorlaufig noch etwas beunruhigend aber es ist anzunehmen daß es sich bald lichtet vor allem wenn die Rolle der Leber in dem ganzen Geschehen aufgeklart ist [Vgl die neuesten im *Diabetes* mitgeteilten amerikanischen Untersuchungen (1957)]

1956 wurde dann von den Farbwerken Hoechst ein BZ 55 ahnliches Praparat N (4 methylbenzolsulfonyl) N butyl Harnst ff als D 860 bezeichnet mit der Strukturformel



hergestellt Es unterscheidet sich vom Nadisan lediglich dadurch daß an die Stelle des NH am Benzolring CH_3 getreten ist Es kommt unter dem Namen Pastinon der Farbwerke Hoechst und als Artosin der Firma C F Boehringer & Sohne Mannheim in den Handel

Der grundsatzliche Unterschied sowohl gegenuber JPTD als auch BZ 55 besteht in dem Fehlen der parastandigen Aminogruppe am Benzolkern welcher der Trager der antibakteriellen Wirkung ist Im pharmazeutischen Laboratorium der Hoechster Farbwerke konnte durch verschiedene Forscher festgestellt werden daß die blutzucker senkende Wirkung nicht an die Sulfanylgruppe geknupft ist [Vgl G EHRHARDT (1956)]

In einem großartigen teamwork wurden dann mit dieser neuen antidiabetischen Substanz D 860 umfassende klinische und experimentelle Untersuchungen angestellt die in zahlreichen Arbeiten in Nr 21 und Nr 22 der Deutschen mediz Wochenschr 1956 erschienen sind (siehe dort die Einzelarbeiten)

Beteiligt sind daran die Kliniken Frankfurt Munchen I und II das Stadt Krankenhaus Augsburg die Diabetikerheime Garz und Karlsburg sowie die pharmazeutische Forschungsabteilung der Farbwerke Hoechst mit den Herren A BÄNDER E BOHLE D CREUTZFELD TH DORFMÜLLER H EHRHART R MARX H MASKE W MEIER G MOHNICKE E I PFEIFFER ST SCHLAGINTWEIT K SCHOFFLING J SCHOLZ J SEIDLER W STICH G STOTTER u H ULRICH und anderen Mitarbeitern

Kaum ein neueres Pharmakon ist so eingehend und vielseitig nach jeder Richtung hin untersucht worden wie D 806

Aus der Fulle von Arbeiten konnen an dieser Stelle nur die kurz besprochen werden die unmittelbare klinisch therapeutische Bedeutung haben im ubrigen muß auf die zahlreichen Mitteilungen in den angefuhrten Heften der Dtsch med Wschr verwiesen werden Klinische Erfahrungen seit August 1955 liegen aus 6 Kliniken bzw Krankenanstalten an 781 mit D 806 behandelten Zuckerkranken vor

Die großte Anzahl (315) stellte das Diabetikerheim Garz Karlsburg (unter KATSCH) 200 die Augsburger Klinik und 130 die Frankfurter Klinik Die angewandten Mengen betrugen mehrfach taglich 0 5 g Im großen und ganzen deckten sich die Erfahrungen mit denen bei BZ 55 was nach der ganz ahnlichen Struktur zu erwarten war doch spielen die Dauer der Zuckerkrankheit und die vorher eingeleitete Insulintherapie anscheinend bei D 806 keine so große Rolle wie bei BZ 55

Am gunstigsten reagierten Stheniker und Diabetiker vom Cushingtyp am ungunstigsten Astheniker vegetativ Labile Hyperthyreotiker und Hochwuchsige

Vollig scheidet aus der Insulinmangeldiabetes vor allem der Jugendlichen und Menschen mittleren Lebensalters es sei denn in Kombination mit Insulin, wahrend der Gegenregulationstypus (BERTRAM) des funfzigsten Lebensjahres und daruber die Hauptrolle spielt und die besten Resultate ergibt falls er nicht schon langere Jahre besteht und mit großeren Insulindosen behandelt wurde Auch die allgemeine Korperkonstitution spielt eine Rolle Pykniker reagieren besser als Leptosome

Bereits eingetretene Komplikationen an Kreislauforganen und Nervensystem sind ungeeignet

Die *Diat* muß strikte eingehalten werden Das Ziel der Behandlung ist das gleiche wie sonst Aglykosurie und normaler oder annahernd normaler Blutzucker

Die Dosierung ist in fallenden Mengen 5—4—3—2—2 Tabletten Nadisan oder *Invenol zu 0 5 g taglich Manchmal ist eine langere Darreichung von 2 bis* 4 Tabletten notig um das Maximum des Erfolges zu erzielen Im ganzen soll man versuchen fur die Dauerbehandlung mit moglichst niedrigen Dosen auszukommen

Sollte vor Einleitung der neuen Therapie Insulin gegeben worden sein so empfiehlt es sich dieses allmahlich und nicht schlagartig abzubauen und durch Nadisan bzw Invenol zu ersetzen vor allem gilt das dann wenn vorher großere Insulinmengen injiziert waren bei denen sowieso der Erfolg zweifelhaft ist Beachtet man das nicht so kann es zu einer rapiden und sehr erheblichen Verschlechterung der Stoffwechsellage kommen wie ich es einmal bei einem 58jahr Kranken der 3 Jahre lang 60 E Insulin gespritzt hatte sah Das sofortige Aussetzen des Nadisans und die Ruckkehr zur alten Insulindosis stellte in wenigen Tagen die alte gunstige Stoffwechsellage wieder her Dagegen bestehen meines Erachtens keine Bedenken vorsichtig auch bei langerer Insulindarreichung vorher den *Versuch eines Ersatzes durch Nadisan zu machen da dies in etwa der* Halfte der Falle doch noch gelingt Daß allerdings wie BERTRAM berichtet sogar 100 E Insulin voll durch Nadisan ersetzt werden konnen ist wohl eine besonders große Ausnahme Oft gelingt es die Dauerbehandlung mit taglich oder jeden 2 Tag einer Nadisantablette fortzusetzen Sehr selten kann sogar fur mehrere Tage oder noch langer diese Behandlung ganz ausgesetzt werden

Streng kontraindiziert ist diese Therapie bei allen acidotischen Kranken besonders komatosen und prakomatosen

Sehr wichtig ist die Frage der *Nebenwirkungen* Hin und wieder kommen dyspeptische Beschwerden vor meist durch Hyperaciditat bedingt die aber gewohnlich durch die ubliche Behandlung verschwinden und nur selten zur Aufgabe der Nadisantherapie zwingen Erwahnt seien ferner allergische Reizerscheinungen von seiten der Haut oder ausgesprochene Dermatosen

Eine Raritat ist das Auftreten von hohem Fieber (BERTRAM) ROOT sah 15mal Dermatosen 4mal Ikterus 3mal schwere Kreislaufschaden mit Gehirnbeteiligung

Die entscheidende Frage ist die was diese neue Therapie auf die Dauer leistet und ob es schließlich haufiger doch zu Schadigungen *ernsterer Art* etwa von seiten besonders der Leber kommt Schließlich sind Sulfonamide auch wenn sie in kleinen Mengen genommen werden auf die Dauer keine gleichgultigen Substanzen vor allem auch nicht fur die Darmflora Es wird noch mehrere Jahre dauern bis wir diese Fragen beantworten und uns ein Endurteil bilden konnen

Meine eigenen Erfahrungen mit dieser neuen Therapie sind nur klein entsprechen aber durchaus dem was in der deutschen Literatur bisher daruber niedergelegt ist

Über den Wirkungsmechanismus des Nadisans gibt es vorlaufig nur Vermutungen FERNER u RUNGE fanden bei ihren mit BZ 55 behandelten Kaninchen und Ratten in 50% Schadigungen der A Zellen des Inselapparates bei intakten B Zellen

günstigsten Falle käme für eine derartige Therapie nur ein sehr kleiner Kreis von Kranken in Betracht.

Günstige Einwirkungen auf die diabetische Stoffwechsellage lassen sich mit großer Regelmäßigkeit auch durch gewisse Nebennierenrindensteroide erzielen. So zeigten meine früheren Mitarbeiter KÖHLER u. FLECKENSTEIN (1942), daß Desoxycorticosteronacetat besonders bei Kristallimplantationen die capillarvenose Blutzuckerdifferenz im Gewebe verbessert, den Brenztraubensäurestoffwechsel normalisiert und Glykosurie und Hyperglykämie herabsetzt. Diese Untersuchungen sind von vielen Seiten, wie CRAMPTON u. Mitarb., VETTER, SAYERS u. a. bestätigt worden. Aber auch dieser therapeutische Weg dürfte zu kostspielig sein, um weiter verfolgt zu werden.

LATHERY u. FROMENT sahen Günstiges von der Darreichung vom Nebenschilddrüsenhormon, das die Wirkung von Insulin und Synthalin steigern soll.

KASAKOW u. Mitarb. sowie CORAZZA u. CILLI [Lit. bei R. BOLLER (Z)] beobachten bei Injektionen von einem Gemisch von Organextrakten (Leber, Pankreas, Nebennieren und Muskeln) Blutzuckersenkungen, bei denen vielleicht, wie BOLLER wohl mit Recht vermutet, eine Insulinkomponente mitbeteiligt ist.

Vitamine. Auch die Vitamine sind für die Diabetesbehandlung herangezogen worden (ausführliche Darstellung mit umfassender Literatur bei S. MARKEES in BOLLERS *Monographie*). Es ist dies sehr verständlich, da manche Vitamine, besonders der B-Komplex, im normalen Ablauf des Kh-Stoffwechsels eine entscheidende Rolle spielen. Nun ist der unkomplizierte D. m. sicher keine Avitaminose, so daß eine Übertragung der bei avitaminotischen Tieren gewonnenen Beobachtungen auf die Therapie des genuinen menschlichen Diabetes nicht statthaft ist. Die normale Diabetikerkost muß immer einen genügenden Vitamingehalt besitzen. Daß darüber hinaus aber durch zusätzliche Gaben von einzelnen Vitaminen — fast alle hat man verwendet — günstige Einwirkungen auf den Zuckerhaushalt zu erzielen sind, ist zwar immer wieder behauptet, so neuerdings von HEINSEN für das Vitamin E, es wird aber von den meisten kritischen Beobachtern (Lit. bei STEPP, KÜHNAU, SCHRÖDER sowie BICKNELL, PRESCOT) bestritten, so daß ich auf die große Literatur in dieser Richtung nicht einzugehen brauche. Erwähnt sei nur, daß GUEST auf der internationalen Konferenz 1949 über Vitamin E über völlige Versager bei langfristiger Behandlung von jugendlichen Diabetikern mit Vitamin E berichtete und JOSLIN vor der kritiklosen Anwendung warnt.

Anders liegen natürlich die Verhältnisse, wenn a- oder hypovitaminotische Zustände sich mit D. m. kombinieren.

Von vielen Autoren wurden die diabetischen Nervenschädigungen auf einen B-Mangel zurückgeführt, auch wenn ein solcher in der Nahrung nicht bestanden hat. Die Aneurintherapie in solchen Fällen wird überwiegend günstig beurteilt, aber MARKEES geht meines Erachtens viel zu weit, wenn er als Theoretiker behauptet: „Nach der in der Literatur berichteten Resultaten scheint die therapeutische Wirksamkeit von Vitamin B bei Nervenkrankheiten unzweifelhaft." Demgegenüber schreibt ein so kompetenter Neurologe wie SCHALTENBRAND hinsichtlich des Ischias: „Die Verabfolgung von Vitamin B hat sich als vollkommen wirkungslos erwiesen." Auch ich habe bei diabetischen Neuropathien wirklich Überzeugendes von dieser Therapie, wenn überhaupt, nur ganz selten gesehen.

Die *Hefetherapie* des D. m. ist sehr alt. Obwohl später C. v. NOORDEN u. ISAAC (Z) u. a. die Hefe als wirkungslos befunden hatten, wird doch eine solche Behandlung immer wieder von neuem empfohlen, so neuerdings von BECHERT, Dresden, bei poliklinischen Kranken und 1947 von PARR u. SHRIPTON. Ich selbst habe an genau eingestellten Kranken bei klinischer Prüfung nie überzeugende Erfolge gesehen. JOSLIN u. Mitarb. (Z) erwähnen diese Behandlung überhaupt nicht.

In keinem Falle konnten Heilungen erzielt werden

Über Dauererfolge ist naturlich bei der Kurze der Beobachtungszeit noch kein Urteil moglich Aus der Fulle der zahlreichen Laboratoriumsarbeiten seien nur einige wichtige Ergebnisse kurz erwahnt Fur die tatsachliche Verbrennung zu gefuhrter Glucose unter D 860 Darreichung spricht die Erhohung des respir Quotienten (G STOTTER u J SEIDLER) *Der Intermediarstoffwechsel* verschlechtert sich nicht Die Milchsaure nahm ab bei gleichzeitiger Zunahme der Brenztraubensaure (H STEIGERWALD u Mitarb) Bei erfolgreich mit D 860 behandelten Kranken sanken die Gesamt Lipoide und das Gesamt Cholesterin im Blute ab wahrend die Phosphatide etwas zunahmen (E BOHLE u Mitarb)

Die Ausscheidung der Nebennierenrindenhormone anderte sich nicht (E E PFEIFFER u Mitarb) In 6 Fallen die nach langdauernder Behandlung mit D 860 starben konnten nach dem Tode keine Veranderungen an den A Zellen gefunden werden (W CREUZFELDT)

Das Ausscheidungsprodukt von D 860 im Harn ist

N (4 Carboxy benzol sulfonyl) N buthyl Harnstoff

eine Carbonsaure die selbst nicht stoffwechselwirksam ist (G MOHNICKE TH DOFFMULLER) Diese Substanz entsteht offenbar sehr rasch in Leber und Nieren da eine Anreicherung von D 860 wie Versuche mit S^{35} zeigten nicht vorkommt Wohl aber nimmt die Leber an Glykogen zu anscheinend durch Hemmung der Glykogenolyse

D 860 das als Rastinon (Hoechst) in den Handel kommt besitzt im Gegensatz zu BZ 55 nur eine geringe therapeutisch bedeutungslose bakteriostatische Wirkung gegenuber grampositiven Keimen (OPTEL u MOHNICKE) Die letzten 2 Jahre haben im In und Ausland eine Fulle von Nachprufungen (Lit bei C CREUTZFELD 53 Arbeiten) gebracht

δδ) Sonstige medikamentose Therapie
Hormontherapie

Seit uber 15 Jahren sind auch extra pankreatische Hormone fur die Behandlung des D m herangezogen worden und es liegen bereits mehrere Dutzende von Arbeiten (Lit bei JOSLIN u Mitarb sowie BOLLER [Monogr S 293]) vor die noch standig sich vermehren Vor allem sind es die *Keimdrusenhormone* die anfangs von THADDEA GISSLER u Mitarb in den letzten Jahren von VETTER u PETRIDES (dort auch die Lit) beim Altersdiabetes besonders der Frauen verwandt wurden Ausgangspunkt waren die gunstigen Wirkungen von oestrogenen Substanzen welche NELSON u Mitarb (1933—1936 Lit bei PETRIDES 1950 u VETTER 1950) auf die Glykosurie pankreasdiabetischer Tiere erzielen konnten In vielen Fallen von menschlichem D m sind zweifellos gewisse gunstige Einwirkungen auf die Stoffwechsellage vorhanden besonders in den Beobachtungen von MARCUS u GLOTZER (mit angeblich 25—30% Insulinersparnis) aber sie sind in der Regel gering und unsicher und werden zum Teil bestritten Bei Jugendlichen und praklimakterischen Leuten werden sie stets vermißt Außerdem ist diese Therapie kostspielig da die Keimdrusenhormonwirkung wenn uberhaupt vorhanden anscheinend sehr rasch abklingt und immer wieder neu *eingeleitet* werden muß Wahrscheinlich kommt sie durch Dampfung der Hypophysenvorderlappenfunktion zustande

Weitere Beobachtungen kritischer Untersucher mussen zeigen ob es zweckmaßig ist den hier eingeschlagenen Weg noch weiter zu verfolgen Selbst im

sich allgemein durchsetzte Theoretisch bestanden hier gewisse Erfolgsmoglichkeiten nachdem BORNSTEIN u BERTRAM durch Eiweißkorperinjektionen die Adrenalinhyperglykamie unterdrucken und auch bei pankreaslosen Hunden den Blutzucker herabsetzen konnten Beim genuinen Diabetes des Menschen versagt aber die Methode Bestehen bleibt nur wenigstens fur einen Teil der Falle die von BERTRAM festgestellte Tatsache daß der Insulineffekt durch Kaseosaninjektionen verstarkt und verlangert werden kann Praktisch ist das therapeutisch naturlich ohne Bedeutung

εε) Die Arbeitstherapie

Der gunstige Einfluß reger Muskeltatigkeit war schon den alten Klinikern wie TROUSSEAU und BOUCHARDAT bekannt Blutzucker und Glykosurie sinken In neuerer Zeit hat vor allem BURGER eingehende Untersuchungen uber diese Zusammenhange angestellt Schon beim Gesunden laßt sich nach initialem Anstieg der Blutzucker durch starke Muskeltatigkeit erheblich herabdrucken als Ausdruck einer vermehrten Kohlenhydratverbrennung im Muskel die GRAFE u SALOMON schon 1922 durch Respirationsversuche auch beim Diabetiker nachwiesen vielleicht auch als Folge einer vermehrten Abgabe von Insulin durch das Pankreas Beim Diabetiker liegen die Dinge viel komplizierter erst recht bei Insulindarreichung Entscheidend sind Schwere des Diabetes und Starke der Muskelarbeit im Verhaltnis zur Leistungsfahigkeit Im allgemeinen kann man sagen daß nicht ermudende Arbeit gunstig wirkt ferner daß der Ermudungspunkt um so rascher erreicht wird und die bis dahin geleistete Arbeit um so geringer ausfallt je schwerer der Diabetes ist Es ist das eine allgemeine Gesetzmaßigkeit des schwer kranken Organismus Ermudung als Maß der Konstitution wie sie zuerst FR KRAUS in seiner beruhmten Arbeit darstellte (Lit bei E GRAFE) Dabei reagiert naturgemaß der unbehandelte Diabetiker viel starker und ungunstiger wie der behandelte So fanden BÜRGER u KRAMER im ersteren Falle bei maßiger Arbeit eine mehrere Stunden anhaltende Hyperglykamie

Therapeutisch ergibt sich damit die Konsequenz Muskelarbeit zumal beim schweren Diabetiker nur in solchem Umfange zu gestatten daß es dabei zu keiner Erschopfung kommt

Verwickelt liegen manchmal die Dinge bei Kombinationen von Insulin und uskelarbeit Hier tritt zuweilen eine Summationswirkung in der Richtung der poglykamie ein was bei der Dosierung des Insulins berucksichtigt werden muß l sonst ausgesprochene Vergiftungserscheinungen auftreten konnen Merk digerweise kann diese additive Wirkung auch bei solchen Kranken vorkommen lenen die Muskelarbeit allein zu einer Hyperglykamie fuhrt gesichts dieser oft nicht vorauszusehenden Reaktionsarten ist es wunschens schon wahrend der klinischen Behandlung Arbeitsbelastungen am besten stalt von langeren Spaziergangen bei insulinierten Zuckerkranken vorzunehmen (BÜRGER)

Besonders zweckmaßig sind in dieser Richtung die arbeitstherapeutischen Einrichtungen wie sie KATSCH u Mitarb (Zusammenf bei KATSCH sowie BANSE u SPICKERNAGEL) in vorbildlicher Weise in seinen Diabetikerheimen in Garz und Rugen und nach dem letzten Kriege in Karlsburg bei Greifswald getroffen haben Hier sind Arbeitsmoglichkeiten jeder Art vorhanden und konnen je nach dem Berufe des einzelnen Zuckerkranken angewandt und unter arztlicher Aufsicht dosiert werden Dabei sind naturlich auch die Kreislauforgane genau zu kontrollieren (BRAUCH u SCHULTZ)

Medikamentöse Behandlung im engeren Sinne Eines der altesten Arzneimittel gegen D m ist das *Opium* Es wurde in den letzten Jahrzehnten vor der Entdeckung des Insulins in langen Kuren verordnet als Dampfer des Nervensystems das besonders bei labilen Kranken in der Gestaltung des D m eine Rolle spielen kann NAUNYN (Z) empfahl es sehr ferner nochmal in der Insulinara (19?) PETREN (Z) in Mengen von 3 × 8 Tropfen Tct opii simpl oft monatelang zur Unterstutzung seiner Fetttherapie

Heute wird es wohl kaum noch verwendet zumal es der bei Diabetikern sowieso schon oft vorhandenen Verstopfung Vorschub leistet Dagegen sind kleine *Luminalmengen* (0 05 oder Luminaletten) oder Somnifen Adalin oder sonstige Beruhigungsmittel besonders bei sehr nervosen Kranken auch fur den Zuckerhaushalt von Vorteil C v NOORDEN gab es in den ersten Tagen der klinischen Behandlung fast regelmaßig

Erwahnt sei weiter das *Gynergen* das tatsachlich manchmal einen Synthalin bzw Galegineffekt besitzt vereinzelt sogar die Insulinwirkung verstarken kann (PEINWEIN BUSANO MASINI MORELLI (zit bei BERTRAM) MAYERHOFER empfahl das *Bellergal* GERL zur Herabsetzung der Schilddrusentatigkeit *Agontanstoße* Zu dem gleichen Zwecke wurden auch Thiourazilverbindungen verwandt besonders nachdem HOUSSAY und MARTINEZ damit beim Alloxandiabetes einen sehr gunstigen Effekt erzielen konnten Blutzuckersenkungen lassen sich auch mit allen moglichen anderen Medikamenten wie Salicylpraparaten Diuretin Pyramidon usw herbeifuhren sind aber ohne therapeutische Bedeutung

Auch *Spurenelemente* sind zu therapeutischen Versuchen verwandt worden wie Nickel Kobald (BERTRAND u MACHBOEUF) Tallium (BUSCHKE) vor allem aber *Kupfer* (Lit und eigene Versuche bei SCHNETZ)

10—20 mg Cu fuhren nach SCHNETZ zu einer Senkung der diabetischen Hyperglykamie und Glykosurie und bei langdauernden Gaben zu einer Insulinersparnis bis zu 40 E die mit Aussetzen der Cu Therapie wieder verlorengeht Spater ist diese wohl nicht ganz bedenkenfreie Metalltherapie meines Wissens nicht weiter verfolgt worden

Erwahnt sei in diesem Zusammenhange auch die von DIENST (unter KNIPPING) inaugurierte *Alkalitherapie* zur Beseitigung einer hartnackigen Restketonurie und Restglykosurie Er verwandte dazu vor allem die Salzmischung Septelen o enthaltend Natriumcitrat Natriumtartrat Natriumsulfat Natriumphosphat und Natriumcarbonat in Mengen von 3× taglich 1 Tee bis Kinderloffel in Wasser

LASCH u BOLLER KIENLE u STORTI sahen gleichfalls gunstige Wirkungen auf Alkalireserve Harnammoniak und Blutzucker Wir haben bei scharf eingestellten Kranken keine sicheren Erfolge beobachtet und diese Therapie bald aufgegeben zumal sie den Kranken meist widerstrebt und der gewunschte Erfolg auch auf andere Weise zu erreichen ist

Auch eine Unmenge anderer Stoffe sind mit wechselnden Resultaten bei Diabetikern versucht worden [weitere Angaben bei C v NOORDEN u ISAAC SCHNETZ u E GRAFE (Z)] praktisch therapeutische Bedeutung haben sie aber bisher nicht gewonnen

Zum Schluß sei noch die *Proteinkorpertherapie* von G SINGER erwahnt die aber heute wohl auch nur noch historisches Interesse besitzt Er injizierte Kaseosan und sah dabei gunstige Einwirkung auf die Glykosurie selbst bei Gangran und Abscessen

Die ganz uberwiegende Zahl der Nachuntersucher vor allem FALTA u HOGLER BERTRAM v NOORDEN (Lit bei BERTRAM) kamen zu einer Ablehnung die

Bei der Übertragung dieser an normalen Tieren gewonnenen Beobachtungen auf den diabetischen Menschen ist natürlich größte Vorsicht am Platze zumal hier entsprechend große Mengen wie beim Tiere nicht in Betracht kommen Weitere Untersuchungen für jede einzelne Quelle bei genau eingestellten Kranken müssen hier noch Klarheit schaffen

Das *Baden* in den betreffenden Quellen dürfte trotz des allgemein wohltuenden Effektes unwirksam sein Vielleicht verhalten sich sehr heiße Bäder dabei etwas anders KESTERMANN u BURGMANN fanden dabei in leichten Fällen Toleranz steigerungen in schweren dagegen Verschlechterungen der Stoffwechsellage

Wenn auch die günstigen Wirkungen solcher Badekuren im einzelnen sich schwer analysieren lassen so ist doch der Effekt bei geeigneten Kranken unbestreitbar

In Betracht kommen nur leichte und mittelschwere Fälle ohne Kreislauf und Nierenkomplikationen am besten nach vorheriger genauer Einstellung zu Hause oder in einem Sanatorium an Ort und Stelle Schwere Fälle können sich verschlechtern wofür allerdings der Genuß der Quellen kaum verantwortlich zu machen ist

Leider gehen die günstigen Erfolge solcher Badekuren im häuslichen Milieu oft mehr oder weniger rasch wieder verloren Schuld daran ist meist der Alltag mit seinen Belastungen und Sorgen manchmal auch der Leichtsinn der Kranken die glauben nach einer erfolgreichen Badekur diätetisch drauflos sündigen zu dürfen

Schließlich noch ein Wort über *seeklimatische Kuren* Das allgemein günstige Milieu vor allem die Ausspannung tun auch hier oft ihre gute Wirkung Der eigentliche Klimafaktor (reine Meeresluft) Sonnenbestrahlung Wind usw lassen sich auch hier nicht analysieren Auch die Baderwirkung ist schwer zu beurteilen Längere kalte Seebäder sind zu widerraten vor allem bei mittelschweren und schweren Fällen da hier CURSCHMANN Zunahmen von Blut und Harnzucker manchmal sogar Auftreten von Ketonurie sah

m) Versuche einer chirurgischen und röntgenologischen Behandlung des Diabetes

Von der chirurgischen Behandlung diabetischer Komplikationen und Begleitkrankheiten war schon kurz die Rede Wir sahen daß ihr Indikationsgebiet dank dem Insulin sehr wesentlich erweitert werden konnte und andererseits die Erfolge dieser Therapie sehr zugenommen haben An dieser Stelle ist noch die Frage zu besprechen ob auch das Grundleiden der Diabetes selbst einer chirurgischen Behandlung zugänglich ist Für die Fälle in denen ein echter Diabetes von Verletzungen Blutungen Absceßbildungen Tumoren Cysten usw des Pankreas seinen Ausgang genommen hat ist sie ohne weiteres zu bejahen und man sieht dabei hin und wieder erhebliche Besserungen vereinzelt sogar mindestens ein Latentwerden der Krankheit

Eine kausale Therapie liegt auch in den seltenen Fällen von primär hypophysärem oder epirenalem Diabetes infolge Tumor oder Hyperplasien vor Gelingt deren restlose Beseitigung so kann es zu weitgehenden Besserungen oder völligen Heilungen kommen (Lit im Kongreßreferat von L GRAFE)

Darüber hinaus ist auch versucht worden bei nicht chirurgischen Erkrankungen des Pankreas operativ anzugehen Der Antagonismus von innerer und äußerer Pankreassekretion legte den Gedanken nahe durch partielle Ligatur der Ausführungsgänge der Bauchspeicheldrüse eine vermehrte Insulinproduktion herbeizuführen ALLEN scheint zuerst diesen Gedanken ausgesprochen zu haben MANSFELD u Mitarb haben ihn unabhängig von ALLEN in die Tat umzusetzen

Die Art der Arbeitsleistung kommt erst in zweiter Linie Sie muß gleichmäßig und langsam sein am besten in Form von *Spaziergangen* Tennisspielen oder Golf Stoßweise Kraftaufwendungen selbst *mit Pausen wie z B das Pudern* scheinen ungunstiger zu wirken Wettkampfe sind bei *insulinierten* Diabetikern unter allen Umständen verboten wenn auch solche Kranke *ganz* selten einmal bei internationalen Tenniswettkampfen gesiegt haben

ζζ) *Die balneologisch klimatologische Behandlung*

Der Einfluß physikalischer Faktoren auf die Zuckerkrankheit darf nicht allzu hoch bewertet werden Es unterliegt keinem Zweifel daß Reisen Hochgebirgs*aufenthalte Badekuren oft* zumal bei Leichtkranken *sehr gunstig* wirken indem sie die Kh Toleranz steigern Die Hauptsache dabei durfte das procul negotiis sein Das gilt besonders fur nervose abgehetzte Großstadtmenschen *mit beruflicher* Überbelastung und hoher Verantwortung Die Entspannung *des Nervensystems wirkt auch auf den* Kohlenhydratstoffwechsel gunstig ein ziemlich gleichgultig *an* welchem Orte sie erfolgt Im ganzen habe ich den Eindruck daß klimatisch das Gebirgsklima am meisten leistet vor allem das Hochgebirge wenn es auch sonst gut vertragen wird Dabei ist es wie auch fur die Erholung sonst fur die *Zuckerkranken viel* zweckmaßiger an einem *oder zwei Orten zu bleiben* als um herzureisen Der Diabetiker der eine bestimmte Diat einhalten muß ist auf Reisen ungunstig daran denn nicht jeder wird die Energie und Sorgfalt eines meiner Schwerkranken *haben* eine Waage mitzunehmen und auf dem Hotelzimmer jede Mahlzeit abzuwiegen Deshalb gehoren Schwerkranke wenn sie an fremde Orte verreisen wollen entweder in Sanatorien oder in Badeorte *die ganz auf* Diat behandlung eingestellt sind Gerade die letztere Tatsache ist es welche das zuckerkranke Publikum z T unabhangig von den jeweiligen Badern und Trink quellen in gewisse Badeorte zieht

In letzterer Richtung kommen in Betracht die Kochsalzquellen von Homburg Kissingen Salzschlirf u a die alkalisch sulfatischen Wasser von Karlsbad Marienbad Mergentheim *Tarasp Bertrich usw sowie die einfach alkalischen* Wasser wie in Neuenahr Salzbrunn Vichy ARNOLDI u ROUBITSCHEK fanden in einigen Fallen fur das Karlsbader Wasser Senkungen des Blutzuckerspiegels und Erhohung der Alkalireserve

Ähnliches berichteten KUHNAU STRANSKY u WIENSCHOWSKI Bei dem Kis singer *Pakoz* haben wir das bei genau eingestellten Zuckerkranken in unserer damaligen balneologischen Forschungsstelle nicht feststellen konnen (GRAFE)

Auch in Tierexperimenten hat man diese Frage gepruft So sah STRANSKY *nach Darreichung von* Karlsbader Sprudel bei nicht diabetischen Kaninchen und Ratten Glykogenanreicherungen in der Leber und eine gesteigerte Wirkung von Leber und Serumfermenten Aber das galt nur fur einen Teil der Tiere und die Ausschlage waren auch da nur gering *und* nicht uber jeden Zweifel erhaben GEIGER u KROPF WIENSCHOWSKI (unter VOGT) untersuchten bei Kaninchen die auf eine gleichmaßige Kartoffelstandardkost eingestellt waren in 8tagigen Perioden den Einfluß der verschiedensten alkalischen Quellen die in Mengen von 30—50 cm³ durch Schlundsonde beigebracht wurden auf den Nuchtern Blut zucker und die Blutzuckerbelastungskurven Letztere waren stets erniedrigt Merk wurdigerweise erwiesen sich die entsprechenden Salzmischungen als unwirksam

Es ist sehr schwer diese zweifellos gunstige Wirkung der nativen Quellen *auf den Kh Umsatz zu erklaren Ich* mochte ebenso wie der sehr kritische MINKOWSKI ARNOLDI u ROUBITSCHEK GEIGER u KROPF an Anderungen im Elektrolyt gleichgewicht denken wobei allerdings schwer zu sagen ist auf welche Weise diese Änderungen die *Stoffwechselwirkungen* zustande bringen

Bei der Übertragung dieser an normalen Tieren gewonnenen Beobachtungen auf den diabetischen Menschen ist natürlich größte Vorsicht am Platze, zumal hier entsprechend große Mengen wie beim Tiere nicht in Betracht kommen. Weitere Untersuchungen für jede einzelne Quelle bei genau eingestellten Kranken müssen hier noch Klarheit schaffen.

Das *Baden* in den betreffenden Quellen dürfte trotz des allgemein wohltuenden Effektes unwirksam sein. Vielleicht verhalten sich sehr heiße Bäder dabei etwas anders. KESTERMANN u. BURGMANN fanden dabei in leichten Fällen Toleranzsteigerungen, in schweren dagegen Verschlechterungen der Stoffwechsellage. Wenn auch die günstigen Wirkungen solcher Badekuren im einzelnen sich schwer analysieren lassen, so ist doch der Effekt bei geeigneten Kranken unbestreitbar.

In Betracht kommen nur leichte und mittelschwere Fälle ohne Kreislauf- und Nierenkomplikationen, am besten nach vorheriger genauer Einstellung zu Hause oder in einem Sanatorium an Ort und Stelle. Schwere Fälle können sich verschlechtern, wofür allerdings der Genuß der Quellen kaum verantwortlich zu machen ist.

Leider gehen die günstigen Erfolge solcher Badekuren im häuslichen Milieu oft mehr oder weniger rasch wieder verloren. Schuld daran ist meist der Alltag mit seinen Belastungen und Sorgen, manchmal auch der Leichtsinn der Kranken, die glauben, nach einer erfolgreichen Badekur diätetisch drauflos sündigen zu dürfen.

Schließlich noch ein Wort über *seeklimatische Kuren*. Das allgemein günstige Milieu, vor allem die Ausspannung, tun auch hier oft ihre gute Wirkung. Der eigentliche Klimafaktor (reine Meeresluft), Sonnenbestrahlung, Wind usw. lassen sich auch hier nicht analysieren. Auch die Bäderwirkung ist schwer zu beurteilen. Längere kalte Seebäder sind zu widerraten, vor allem bei mittelschweren und schweren Fällen, da hier CURSCHMANN Zunahmen von Blut- und Harnzucker, manchmal sogar Auftreten von Ketonurie sah.

m) Versuche einer chirurgischen und röntgenologischen Behandlung des Diabetes.

Von der chirurgischen Behandlung diabetischer Komplikationen und Begleitkrankheiten war schon kurz die Rede. Wir sahen, daß ihr Indikationsgebiet dank dem Insulin sehr wesentlich erweitert werden konnte und andererseits die Erfolge dieser Therapie sehr zugenommen haben. An dieser Stelle ist noch die Frage zu besprechen, ob auch das Grundleiden, der Diabetes selbst, einer chirurgischen Behandlung zugänglich ist. Für die Fälle, in denen ein echter Diabetes von Verletzungen, Blutungen, Absceßbildungen, Tumoren, Cysten usw. des Pankreas sein Ausgang genommen hat, ist sie ohne weiteres zu bejahen, und man sieht dabei hin und wieder erhebliche Besserungen, vereinzelt sogar mindestens ein Latentwerden der Krankheit.

Eine kausale Therapie liegt auch in den seltenen Fällen von primär hypophysärem oder epirenalem Diabetes infolge Tumor oder Hyperplasien vor. Gelingt deren restlose Beseitigung, so kann es zu weitgehenden Besserungen oder völligen Heilungen kommen (Lit. im Kongreßreferat von E. GRAFE).

Darüber hinaus ist auch versucht worden, bei nicht chirurgischen Erkrankungen des Pankreas operativ anzugehen. Der Antagonismus von innerer und äußerer Pankreassekretion legte den Gedanken nahe, durch partielle Ligatur der Ausführungsgänge der Bauchspeicheldrüse eine vermehrte Insulinproduktion herbeizuführen. ALLEN scheint zuerst diesen Gedanken ausgesprochen zu haben. MANSFELD u. Mitarb. haben ihn unabhängig von ALLEN in die Tat umzusetzen

versucht Es gelang ihnen auch in einzelnen Fallen bei Hunden Blutzucker senkungen sowohl nuchtern wie nach Kohlenhydratbelastung herbeizufuhren Die meisten Nachprufer vermochten sich allerdings nicht von einer sicheren Wirkung zu uberzeugen Insbesondere haben WAGNER u PRIESEL (Z) sich sehr skep ti ch geaußert Beim Menschen ist die Methode gar nicht zur Anwendung gekommen

Einen anderen Weg haben MANSFELD u SCHMIDT beschritten Von dem Ge danken ausgehend daß auch die Speicheldrusen reichlich Insulin enthalten und ihrem Bau nach abgesehen naturlich von den LANGERHANSschen Inseln dem Pankreas sehr nahe stehen haben sie die Parotisausfuhrungsgange bei Hunden mit SANDMEYERschem Diabetes unterbunden und einen gunstigen Einfluß auf Blutzucker und Glykosurie gesehen

V ANGYAN SEELIG u GOHRBANDT haben z T unter Ausarbeitung besonderer Verfahren die vor allem Fistelbildungen verhindern sollten auch beim Menschen entsprechende Versuche gemacht Sie haben aber zu keinem befriedigenden Ergeb nis gefuhrt

Im ganzen gibt es nur wenig Falle in denen schließlich als letztes Mittel das Heil in einem operativen Eingriff gesucht wird Dahin gehoren hin und wieder Kranke mit schwerster Insulinresistenz In einem derartigen Falle von CHA BANIER BREHANT u DONOSE gelang es diesen Autoren bei einem lange beob achteten 58jahrigen Diabetiker dessen Kh Stoffwechsel nicht einmal mit 360 bis 390 E Insulin bei nur 90 g Kh zu regularisieren war und sich allmahlich noch weiter verschlechterte durch linksseitige Splanchnicotomie Glykosurie Hyperglykamie und Ketonurie erheblich herabzudrucken so daß die ursprungliche Kost schon bei 90 E Insulin toleriert wurde

Hinsichtlich anderer meist erfolgloser chirurgischer Maßnahmen und Versuche bei Diabetikern verweise ich auf die Darstellung von JOSLIN u Mitarb (Z S 709)

Auch Transplantationsversuche mit Pankreas von STONE (zit bei JOSLIN u Mitarb) fuhrten nicht zum Ziele

In den letzten Jahren haben LUFT u OLIVECRONA u Mitarb einen ganz neuen operativen Weg eingeschlagen Fußend auf der Entdeckung von HOUSSAY u Mitarb uber die Besserung evtl Heilung von D m durch Hypophysen exstirpation haben sie die Hypophysensektomie herangezogen zur Besserung von sehr schweren Diabetes mellitus Kranken mit starken Sekundarschaden In der neuesten Arbeit (1953) wurde uber die Operationsresultate bei 20 derartigen Patienten im Alter zwischen 20 und 33 Jahren berichtet In allen Fallen handelte es sich um die schwersten Komplikationen eines Diabetes Starke Blutdruck steigungen Albuminurie Proteinurie und Retinopathie Sieben dieser Kranken starben zwischen dem ersten Tag und 19 Monaten nach dem Eingriff in den ersten Tagen gewohnlich an postoperativen Komplikationen in spateren Fallen an Sep sis fraglicher Hypoglykamie Arteriosklerose und Niereninsuffizienz Die Erfolge in den ubrigen Fallen waren im ganzen erfreulich Der Blutdruck sowohl systolisch als auch diastolisch sank in allen uberlebenden Fallen in den ersten Monaten nur wenig in den folgenden aber immer starker zum Teil auf normale oder nur wenig erhohte Werte ab Die Herzvergroßerung ging in fast allen Fallen zuruck ebenso die Albuminurie und die Ausscheidung doppelt lichtbrechender Lipoide Die Veranderungen an den Augen ließen sich wie zu erwarten war am wenigsten beeinflussen Nach Abklingen der Operationsfolgen wurde eine Diat mit 1400 bis 1700 Cal und einem Kohlenhydratgehalt von 120—150 g fur Frauen und 1600—2000 Cal mit einem Kohlenhydratgehalt von 150—180 g fur Manner ver ordnet Der Insulinbedarf war sehr niedrig $^1/_4$ bis $^1/_3$ der fruheren Werte vor der Operation und lag zwischen 8 und 24 E Protaminzinkinsulin oder Lenteinsulin Die tagliche Zuckerausscheidung schwankte zwischen 0 und 80 g Die Kontrolle

des Diabetes mellitus war absichtlich nicht sehr streng um hypoglykämische Attacken die derartige Kranke sehr schlecht vertragen zu vermeiden In keinem Falle bestand eine Acidose Eine Substitutionstherapie bestand in Thyroxin Oestrogenen oder Androgenen Nebennierenrindenpräparaten oder Desoxycorticosteronacetat In keinem Falle war eine Verschlimmerung der schweren Komplikationen des Diabetes mellitus nach der Operation festzustellen Ein definitives Urteil über die Erfolge dieser neuen Therapie ist heute noch nicht möglich da die Kranken zum großen Teil noch zu kurz in Beobachtung waren Im ganzen sind aber die Erfolge doch so ermutigend daß die Berechtigung besteht diese Therapie in Zukunft in geeigneten Fällen weiter einzuleiten

Auch die *Röntgentherapie* ist beim D m versucht worden Sowohl Pankreas wie Hypophyse und Nebennieren sind teils getrennt teils in Kombination bestrahlt worden und es sind dabei von einzelnen Autoren (STEPHAN LESCHKE BEUMER HOPPNER POSINSKI u QUEDENFELD u a (Lit bei H MEYER u BARTELHEIMER) vereinzelt günstige Resultate mitgeteilt worden denen völlige Versager von FALTA FRANCKE GRAFE OBERDISSE POLLACK u a gegenüberstehen Erwähnenswert ist immerhin daß HUTTON MERLE MILFLA u a durch Tiefenbestrahlungen der Hypophyse die für Röntgenstrahlen besonders empfindlich ist die Insulinresistenz herabsetzen konnten

Ich glaube nicht daß hinsichtlich der Röntgentherapie des D m heute schon *das letzte Wort gesprochen ist zumal die Dosierung vorläufig noch sehr unsicher ist*

Von einer Pankreasbestrahlung ist wohl wenig zu erwarten aber in den seltenen Fällen von hypophysär oder epirenal bedingtem D m in denen chirurgische Eingriffe nicht in Betracht kommen sollte man m E immer wieder versuchen mit der Strahlentherapie eine Besserung zu erzielen

Erwähnt sei schließlich noch daß SCHLIEPHAKE u Mitarb mit *Ultrakurzwellen* durchflutung von Schädel (Hypophysen Zwischenhirngegend) oder Pankreas ja selbst von Extremitäten günstige Wirkungen auf den Kh Stoffwechsel bei Zuckerkranken erzielen konnten Über die praktisch therapeutische Brauchbarkeit dieses Verfahrens das als Dauereingriff sich wohl nicht eignet läßt sich heute noch kein Urteil bilden

ϑϑ) *Psychotherapie*

Auf die außerordentlich große Bedeutung der Psyche für die Gestaltung des D m besonders bei labilen Neuro und Psychopathen vor allem Frauen hat schon NAUNYN (Z) hingewiesen Schon im 1 Kapitel dieser Diabetesdarstellung (S 599) kam zum Ausdruck daß die Zuckerkrankheit manchmal bei einem in der Anlage bereits vorhandenen D m durch ein sehr schweres psychisches Trauma akuter oder chronischer Art zur Auslösung gebracht werden kann wenn es sich auch gewiß um seltene Fälle handelt [GRAFE (Z)]

Weit häufiger ist die Verschlimmerung einer bereits bestehenden Krankheit durch psychische Faktoren wozu manchmal nur eine traurige Nachricht oder ein unerfreulicher Besuch gehört In der Regel ist die Verschlechterung der Stoffwechsellage nach 1—3 Tagen abgeklungen aber sie kann in seltenen Fällen auch einen dauernden Charakter annehmen

Die große Bedeutung des psychischen Faktors bei manchen Zuckerkranken läßt sich älteren Hypnoseversuchen von GIGON entnehmen Bei geeigneten Kranken konnte durch die Suggestion schwerer psychischer Traumen eine stundenlang andauernde Hyperglykämie vereinzelt auch Glykosurie erzeugt werden War der Inhalt der Suggestion erfreulich so trat der gegenteilige Effekt auf In ähnlicher Weise läßt sich auch bei Gesunden durch Hypnose auf den Gesamtstoffwechsel und die Magensaftsekretion eine Einwirkung erreichen

Eine außerordentliche Rolle spielt bei den meisten Zuckerkranken *die Angst* weil sie sich von einem unheilbaren frühzeitig zum Tode führenden Leiden bedroht fühlen Hier muß der Kranke mit aller Energie *und immer wieder darauf* hingewiesen werden daß der gut eingestellte Zuckerkranke heute im Durchschnitt fast so lange lebt wie der Nichtdiabetiker

Gerade beim Zuckerkranken spielt das ärztliche Gespräch (MAUZ) eine wichtige und oft besonders wohltätige Rolle

BERTRAM (Z) hat durchaus recht wenn er in der letzten Auflage seines Diabetesbuches (1953 S 150) schreibt Wir müssen erreichen daß das Gefühl des Krankseins aus seinem Gesichtskreise verschwindet

Dies erstrebenswerte Ziel wird wenn überhaupt fast nur bei leichten nicht insulinbedürftigen oder erfolgreich oral behandelten Zuckerkranken zu erreichen sein

Unterstützend wirkt manchmal das autogene Training von J H SCHULZ mit seinen Entspannungsübungen Die große Psychotherapie kommt wohl nur *ganz selten in Betracht*

Eine Sonderfrage die auch psychisch von Bedeutung ist betrifft die Harnuntersuchung durch den Kranken selbst Die Beantwortung hängt ganz von dem *Charakter des Kranken und seiner psychischen Einstellung zu seinem Leiden* ab Treibt er Vogelstraußpolitik so soll man ihn gewähren lassen aber häufiger untersuchen da der dann meist vorhandene Leichtsinn Gefahren mit sich bringen kann

Will der Kranke wissen wie es mit ihm steht so soll er ruhig täglich seinen Urin untersuchen Ein günstiger Befund beruhigt ihn ein ungünstiger führt ihn sofort zum Arzte der die nötige Korrektur bei der Behandlung vornimmt und so auch zur Beruhigung beiträgt

Die Münchener medizinische Poliklinik besitzt eine besondere psychosomatische Beratungsstelle in der auch der D m behandelt wird Über die Ergebnisse haben kürzlich HOSE u Mitarb berichtet

Literatur

(vgl auch die Angaben in den vorhergehenden Therapie Kapiteln)

Anderweitige Therapie

1 Medikamentöse Therapie

ACHELIS J D Diabetes 6 40 (1957) — ADLER Klin Wschr 19[illegible] 493 ALLEN F M J Amer Med Assoc 1927 1577

LA BARRE J La sécrétine Paris Masson & Cie 1936 — BARTELHEIMER H Extrainsuläre hormonale Regulatoren im diabetischen Stoffwechsel Erg inn Med 59 595 (1940) — BASTENIE P A u a Action diabétogène des doses *thérapeutiques de cortisone* Ann d Endocrin 12 767 (1951) — BECHERT Münch med Wschr 1938 1231 — BERTRAM F Dtsch Arch klin Med 158 76 (1927) — Klin Wschr 1928 1909 — BERTRAM F u Mitarb Dtsch med Wschr 1955 1453 1956 254 — BERTRAND G et M MACHBOEUF C r Acad Sci Paris 182 1504 *183 257 (1926)* — BEST C H The lipotropic factors Acta med scand (Stockh) 131 503 (1948) — BIRO G Oestrogentherapie bei Diabetes mellitus Wien klin Wschr 1950 562 — BUSCHKE A Klin Wschr 1936 1046

COLLIP J B J of Biol Chem 57 65 (19 3) — CONN J W L LAWRENCE and M W JOHNSTON *Studies upon mechanism involved in the induction* with adrenocorticopic hormone of temporary diabetes mellitus in man Proc Amer Diab Assoc 8 215 (1948) — CREUTZFELDT W u S TECKLENBORG Klin Wschr 1955 43 — CREUTZFELDT W Dtsch med Wschr 1956 21 22 — Münch med Wschr 1956 409

DALE H H u DUDLEY Klin Wschr 1928 161 — Diabetes 6 1—9? (19 7) — DIENST C Klin Wschr 1939 1614 — Alkalibehandlung des Diabetes Klin Wschr *1941* 858 — DUNCAN G zit nach W FALTA Wien klin Wschr 1936 65

EICHHOLZ F Lehrbuch der Pharmakologie Berlin Göttingen Heidelberg Springer 1953 6 Aufl — EPPINGER H E MARK u F WAGNER Klin Wschr 1925 35 59 — EHRHARDT G Naturwissenschaften 43 93 (1956)

Feigenheimer (unter Pfinwein) Über die Behandlung von Diabetikern mit Guanidinpräparaten Inaug Diss Würzburg 19 9 — Ferner H u W Punge Dtsch med Wschr 1936 331 — Frank F Klin Wschr 19 ^ 100 19 8 1996

Gates E W Cholinchloride in the treatment of one hundert patients with diabetes mellitus J Amer Med Assoc 14 1136 (1930) — Gerl F Wien klin Wschr 1941 161 — Giordana A Effect of folliculin alone and with insulin on the blood sugar curve in diabetes Stud Facolt Senes 15 267 (1947) — Griffith M Uric acid diabetes J of Biol Chem 1 853 (1948)

Herbrand W u K H Jager Das Adenylsauresystem Berlin Rosenmeier & Sanger 1943 — Houssay B A and C Martinez Science 10 548 (1947)

Janbon M et autres Montpellier Med 13 23—24 (1943) — Joslin P Furtherance of treatment of diabetes mellitus J Amer Med Assoc 139 1 (1949)

Khatwa H A and M Kinawi The effect of vitamin E on the metabolism of carbohydrates in diabetic and normal persons J Roy Egypt Med Assoc 33 387 (1950) — Kienle F u P Storti Über die therapeutische Wirkung von alkalisierendem Salzgemisch beim Diabetes Zbl inn Med 1941 45 — Kohler V u A Fleckenstein Die Stellung des Desoxycorticosteronacetats im normalen und pathologischen Kohlenhydratstoffwechsel Diabetes mellitus und Desoxycorticosteronacetat Dtsch Arch klin Med 191 578 (1944)

Lasch F u R Boller Z exper Med 9 H 98 H 4 — Lazarow A Protective effect of gluthatione and cysteine against alloxandiabetes in rat Proc Soc Exper Biol a Med 61 441 (1946) — Lewis J J Diabetes and the insulin administration problem Physiologic Rev 29 75 (1949) — Loubatières C r Soc Biol (Paris) 138 766 830 (1944) Weitere Arbeiten zit bei Creutzfeldt

Maier Weinertsgrün D Med Klin 1938 433 — Markees S Dtsch med Wschr 1953 971 — Maske H Dtsch med Wschr 19 0 21 — Morawitz P Münch med Wschr 19 541 — Marcus J and S Glotzer Estrogens in diabetes N Y State J Med 48 1461 (1948)

Parr L J A and E A Stripton Med J Australia 1941 289 — Peters G Dtsch med Wschr 19 3 0 — Petrides Pl Padutin Kallikrein b im Diabetes Klin Wschr 194 74 — Depotbehandlung mit Sexualhormonen bei Diabetes mellitus Arch Int Med 1 560 (1950) — Versuch einer Lehandlung d s Diabetes mellitus als Regulationsstörung mit Sexualhormonen in Depotform Z Gynak 463 (1950)

Peinwein H Beitrag zur Pharmakologie und Therapie der Guanidine Verh dtsch Ges inn Med 192 219 233 — Ritzmann H Beitrag zur Diabetesbehandlung Hippokrates 21 161 (1950) (betrifft Sucontral) — Poot H F and others Diabetes 6 74 (1937)

Schaltenbrand G Die Krankheiten des Nervensystems Lehrb d inn Med 3 Aufl Bd 2 S 470 (1954) — Schnetz H Verh der 14 Tag der Ges fur Verdgs u Stoffwkrkh Stuttgart S 264 1938 — Singer G Die Reizkörpertherapie des Diabetes mellitus Wien 1919 — Sroka K H Pflanzliche Ersatzstoffe fur Insulin Natur u Nahrung 4 2 (1950) — Staub H Z klin Med 107 607 (1928) — Stoner W H Steroid hormones in extrapancreatic diabetes J Med Soc N Jersey 4 147 (1948) — Symposion uber Wirkungen von Sulfanyl Harnstoff Derivaten Metabol 5 7 7—917 (1956)

Thone H Erfahrungen mit Sepdelen 6 in der Behandlung des Diabetes mellitus Dtsch med Wschr 1948 96

Vetter H Über insulin synergistische Wirkung n des Desoxycorticosterons Wien Z inn Med 31 28 (19 0) — Über insulin synergistische Wirkungen des Progesterons Wien Z inn Med 31 3 0 (19 0) — Vogelsang A Effect of α tocopherol in diabetes mellitus J Clin Endocrin 8 883 (1948) — Vonkennel J und J Kimmig Klin Wschr 1941

Watanabe S J of Biol Chem 33 (1918) — Whittacker H Amelin for diabetes Brit Med 1 148 546

Arbeitstherapie 3 baln olog sch klimatologisch E handlu g

4 Versu he chi urgischer u d röntgenologisch r Beha dl g u Psychoth rapie

Allen F M Studies concerning Glycosuria and Diabetes Boston Leonhard 1913 — Allen F Stillman and Fitz Total dietary regulation in the treatment of diabetes New York 1919 11 468 Rockefeller Inst — Arnoldi A u Rubischek Münch med Wschr 19 3 0? — Angyan v Laut schriftlicher Mitteilung

Banse H J u K Spickernagel Leistungsfahigkeit und Arbeitseinsatz der Zuckerkranken Leipzig Georg Thieme 1940 — Tomskow Chr u Sladovic Dtsch med Wschr 1940 589 — Bratch F u Schultz Klin Wschr 1930 18 — Bürger M Z exper Med 5 15 (1916) — Arch exper Path u Pharmakol 8 3 (1920) — Bürger M u Kramer Klin Wschr 19 8 43

Chabanier H J Brahant et R Donose Presse méd 1938 753 — Curschmann H Zur vergleichenden Physiologie und Pathologie der Seeklimafaktoren Dtsch med Rdsch 3 II 25 (1949)

Franke W Dtsch med Wschr 19 40

GEIGER O u KROPF Arch exper Path u Pharmakol 147 281 (1930) — GIGON A Z exper Med. 40 1 (1924) — GRAFE E Balneologe 4 246 (1937) — Zur Beurteilung des Zusammenhanges von Stoffwechselkrankheiten mit Unfall und Kriegsbeschädigungen Munch med Wschr 1953 Nr 15 448 — GRAFE E u H SALOMON Über den Einfluß der Muskelarbeit auf die Intensitat der Zuckerverbrennung beim Diabetiker Dtsch Arch klin Med 139 369 (1922)

HOSE u Mitarb Ergebnisse der psychosomatischen Diabetes Forsch Psyche 9 815 (1955) — HUTTL Bruns Beitr 163 206 (1936) — HUTTON H Amer J Roentgenol 35 813 (1936)

JOSLIN E P New England J Med 234 442 4 6 (1946)

KATSCH G Die Arbeitstherapie der Zuckerkranken Erg physik diat Ther 1 1 1939) — KESTERMANN G u BURGMANN Z physik Ther 41 191 (1931) — KRAINIK u. MULLER Klin Wschr 1938 1040 — KUHNAU J Med Welt 1937 576

LUFT P H OLIVECRONA and others Brit Med J 752 (1955)

MANDL, F Die chirurgische Behandlung des Diabetes In K BOLLERS Diabetes (Z) 5 632 1950 — MANSFELD G Klin Wschr 1925 2378 — MANSFELD G u SCHMIDT Klin Wschr 1928 1457 — MEYER, H Lehrbuch der Strahlentherapie 1926 — MILELLA Scritt ital Radiol biol med 3 87 (1936) — MINKOWSKI O Dtsch med Wschr 19?? 475

ROOT H W Surgical treatment of diabetes and pancreatic surgery bei JOSLIN u Mitarb Z) 8 Aufl S 709 1946

SCHLIEPHAKE E Diskussionsbemerk 54 Kongr der Dtsch Ges fur Inn Med 1948 — SCHLIEPHAKE E u K FABEL Funktionsprufung endokriner Drusen mit dosierten Kurz wellenreizen Dtsch Arch klin Med 197 449 (1950) — SCHLIEPHAKE E u J WUST Die Wirkung der Ultrakurzwellen auf den Blutzucker Strahlenther 78 467 (1944) [Literatur] — SCHULTZ J H Autogenes Training 4 Aufl Leipzig Johann Ambrosius Barth 1940 — *SEELIG u GOHRBRANDT Verh dtsch Ges Chir 1929* — *STRANSKY E Biochem Z* ??1 74 Wien med. Wschr 1954 933

TROUSSEAU Med Clin Hôtel Dieu 2 764 (1868)

WHITE P Diabetic children and their later lives in treatment of diabetes by JOSLIN and others (Zi) 9 *Aufl S 656 1952* — *WIENKOWSKI Balneologe 6 262 (1939)* — WUNDERLICH Der Diabetes mellitus In Handbuch der Pathologie und Therapie 2 Aufl Stuttgart 18 6

u) Diabetikerfursorgestellen und soziale Probleme des Diabetes (Aufgaben und Erfahrungen)

Die klinische Behandlung eines Zuckerkranken wird stets nur eine Episode in einem Leiden sein und sie kommt im allgemeinen nur fur insulinbedurftige Diabetiker in Betracht sei es daß es sich um akute Gefahren wie im Koma Prakoma oder bei schweren Infekten handelt oder daß die Einstellung auf Insulin oder orale Praparate aus den verschiedensten Grunden zu Hause nicht moglich ist was fur die Mehrzahl der Zuckerkranken gelten durfte Das Schicksal der Kranken wird meist immer zu Hause entschieden und hangt hier sehr wesentlich von der Einsicht Gewissenhaftigkeit und Sorgfalt der Patienten ab Der Arzt kann nur Anweisungen geben und uberwachen d h immer wieder in kleineren oder großeren Abstanden die Stoffwechsellage uberprufen und die Kranken in ihrer Lebens und *Eßweise* beraten

Wenn auch die Harnzuckeruntersuchungen zur Hauptorientierung die wichtigsten sind so kommen wir doch heute nicht ohne periodische *Blutzuckerbestimmungen* aus

Auch der praktische Arzt ist im allgemeinen nicht in der Lage sie in seiner Sprechstunde durchzufuhren *Leider hat er auch heute noch oft* eine Scheu vor der ihm unheimlichen und oft recht schwierigen Behandlung dieser komplizierten Krankheit und ist vielfach froh aus der ihm daraus erwachsenen Verantwortung fur *solche Kranke entlassen zu werden*

Alle diese Tatsachen und Erwagungen haben dazu gefuhrt Diabetikerberatungs oder Fursorgestellen zu errichten GOTTSCHALK hat zuerst 1931 in Stettin eine solche gegrundet und heute uberzieht ein engmaschiges Netz solcher Einrichtungen

ganz Westdeutschland und zum Teil, allerdings in geringem Umfange, auch die Ostzone. Über eine besonders glänzende, umfassende Organisation verfügt Berlin (GREIF, BERNHARDT), die vor dem zweiten Weltkriege über 15000 Zuckerkranke betreute. Sehr groß ist auch die D. m.-Ambulanz am Friedrichstädtischen Krankenhaus in Dresden unter ROSTOSKI mit über 2000 Diabetikern.

Meist sind solche Stellen Kliniken, Polikliniken oder Krankenhäusern angegliedert, vielfach sind sie aber auch, wie besonders in Großstädten, selbständige, von gut ausgebildeten Fachärzten geleitete Institutionen. Leider sind sie vielfach an kleineren Orten und in vorwiegend ländlichen Gebieten noch nicht immer ihrer Aufgabe gewachsen.

Gedacht sind sie ursprünglich als Beratungsstellen für die Kranken und ihre Ärzte, welche die Hauptträger der Behandlung sein sollten. Auch heute noch ist es der Idealzustand, daß Hausarzt und Fürsorgestellen Hand in Hand arbeiten. Allerdings hat es sich, besonders seit dem Kriege und den Nachkriegsjahren, immer mehr eingebürgert, daß auch ein großer Teil der ambulanten Behandlung still schweigend an die Fürsorgestellen überging. Zum Teil ist das durch die schon erwähnte Scheu vieler praktischer Ärzte gegenüber dem D. m. bedingt, hauptsächlich ist es aber darauf zurückzuführen, daß in den letzten Kriegs- und in den ersten Nachkriegsjahren (bis 1949) nur die Fürsorgestellen die Berechtigung hatten, Lebensmittelzulagen und Insulin zu verordnen. Dieser Teil der sozialen Aufgaben ist glücklicherweise seit der Normalisierung der Ernährung und einer ausreichenden Insulinversorgung in Fortfall gekommen.

Trotzdem sind die meisten alten Kranken den Fürsorgestellen treu geblieben und die sehr zahlreichen Neuerkrankten suchen ihre Hilfe auf und lassen sich von ihnen beraten. Diese Betreuungen sollen sich nicht nur auf diätetische und Insulinverordnungen beziehen, sondern auf alle Punkte, die für den Zuckerkranken von Bedeutung sind, vor allem Informationen über das Wesen und die Entwicklung der Krankheit, ihre Gefahren, Nachkrankheiten, Hautpflege, körperliche Betätigung, Veranlassung von Heilverfahren u. w.

Sehr zweckmäßig ist die Zusammenfassung von Diabetikern in besonderen Unterrichtsstunden, was allerdings mehr bei klinischer als bei ambulanter Behandlung in Betracht kommt. Vorbildlich sind in dieser Beziehung die Einrichtungen in Amerika, besonders in Boston unter der Ägide von JOSLIN u. Mitarb.

Auch die *sozialen Aufgaben* der Fürsorgestellen sind sehr vielseitig. Glücklicherweise sind die Zeiten vorbei, in denen sie mit den Versicherungsträgern (Krankenkassen, Versicherungsanstalten, Fürsorgeverbänden usw.) um die Bezahlung der notwendigen Insulinmengen kämpfen mußten. Heute wissen diese, daß sie dafür die Kosten tragen müssen und weigern sich nicht mehr.

Eine wichtige Aufgabe ist die *Berufsberatung und die Beurteilung* der Arbeitsfähigkeit. Vor der Entdeckung des Insulins wurde fast jeder Diabetiker für invalide erklärt, obwohl das nur bei den schweren Fällen berechtigt war. Das Insulin hat auch hier einen radikalen Wandel geschaffen.

Nach umfassenden Statistiken der UMBERschen Klinik von GEBAUER u. SCHWEDER wurden 73%, bei der Berliner Diabetikerzentrale 87%, in Garz sogar 90% der männlichen Zuckerkranken als voll arbeitsfähig erklärt [vgl. dazu auch GRAFE (1954)]. Bei den hohen Zahlen dürften allerdings wohl Kranke mit Spätkrankheiten von Kreislauforganen und Nieren, ebenso alte Leute nicht mit eingeschlossen sein. Vor allem aber gelten die Zahlen nur für Kranke mit kompensiertem Kh.-Stoffwechsel. In dem Maße, wie letzteres nicht der Fall ist, sinkt natürlich die Arbeitsfähigkeit, aber selbst bei mittelschweren und schweren Fällen dürfte im Durchschnitt die Erwerbsminderung nur 25—30% betragen (CARSTENS, GRAFE) (Lit. bei DOLL).

Nachkriegsjahren nach KNICK (Leipziger Univ Kl und Fursorgestelle) das Koma in der Ostzone bei *großen Kh Mengen* minimalen Fettrationen und unzureichen der Insulinzufuhr

In prinzipiell der gleichen Weise gestaltete sich nach HIMSWORTH der Verlauf der Mortalitat in England 20% Abnahme der Mortalitat im ersten Weltkriege 40% im zweiten Weltkriege wobei fast ausschließlich das Lebensalter uber 40 Jahre betroffen war

Schließlich seien noch in diesem Kapitel 2 auch meist von Fursorge teilen ein geleitete Bekampfungsmethoden erwahnt die *Diabetes drives* und die *Diabetes camps* Es waren das zunachst neue Einrichtungen in USA aber sie haben in den letzten Jahren auch in Deutschland in zunehmendem Maße Eingang gefunden Bei den sogenannten Drives handelt es sich um systematische Untersuchungen großerer Bevolkerungsschichten durch Prufung von Harnzucker

WILKERSON u KRALL haben 1947 zuerst solche Untersuchungen in einer kleinen Stadt in New England durchgefuhrt und dabei die uberraschende Feststellung gemacht daß auf 100 bekannte Zuckerkranke etwa 80—100 neuentdeckte Falle kamen Umfassende Untersuchungen an anderen Orten in USA fuhrten im Prinzip zum gleichen Resultat Aus Deutschland berichtete bisher nur SCHLIAK fur Teile von Ostmecklenburg uber eine ahnliche Enquete

Die Einrichtung der *Camps* fur diabetische Kinder stammt in Amerika von JOSLIN nachdem in Deutschland solche Diabetikerheime von KATSCH schon langer bestanden hatten Der Sinn ist starke korperliche Bewegung der Kinder bei gleichzeitiger Diat und Insulinbehandlung unter arztlicher Aufsicht

Aus Amerika liegen sehr gunstige Erfahrungen uber das E P JOSLIN Camp von GABRIELE u MARBLE (1949) sowie STEPHENS u MARBLE (1951) vor Die Kinder entwickelten sich ausgezeichnet Korpergewicht und Korpergroße stiegen im Durchschnitt uber die Normalwerte an und der Insulinbedarf sank haufig In den letzten Jahren sind auch in Westdeutschland in zunehmendem Maße solche Ferienlager fur diabetische Kinder eingerichtet worden Ich nenne Dunaburg bei Waldshut und Schweigern im Sudschwarzwald (1954) betreut von KRAINICK von der Freiburger Kinderklinik Hoheneck (Mittelfranken) finanziert von der Stadt Nurnberg unter Aufsicht von MEYTHALER vom Stadt Krankenhaus Nurnberg und Wessobrunn bei Weilheim (Obb) betreut von der Munchener Fursorgestelle (STEIGERWALDT) ferner Sachsenheim bei Verden (Aller) betreut von HEINS (Lit u Angaben uber diese Zeitschrift Der Diabetiker Hefte Okt u Nov 1955)

Ein Schlußsatz sei noch der Beurteilung der Erwerbminderung von Zuckerkranken gewidmet *Sie betragt bei gut eingestellten Kranken ohne Komplikationen* 25—30% und steigt bei Komplikationen je nach ihrer Art und Schwere bis zu 100% an

Literatur

Außerklinische Diabetikerfursorge und soziale Probleme des Diabetes Erfahrungen uber den Verlauf des Diabetes in den letzten Kriegs und Nachkriegsjahren

BANSE J H u P SPICKERNAGEL Leistungsfahigkeit und Arbeitseinsatz der Zuckerkranken Leipzig Georg Thieme 1940 — BECKERT W Munch med Wschr 1940 1933 — BERNHARDT Sozialmedizinische Grundlagen der Zuckerkrankheit Berlin S Karger 193 — Z Volksernahr 10 307 (1936) — BURNSTEIN M and MCPATTERSON Heredity in diabetes Report of five generation of a diabeticfamily South Med J 42 113 (1949)

CRAGIN zit nach DOLL

DOLL H Arch orthop Unfall Chir 37 423 (1937)

GABRIELE A J and A MARBLE Experience with 116 juvenile campers in a new summer camp for diabetic boys Amer J Med Sci 218 161 (1949) — GEBAUER u SCHWEDER Munch med Wschr 1940 1386 — GOTTSCHALK A Klin Wschr 1931 15 — GREIFF M

Diabetsprobleme Leipzig Johann Ambrosius Barth 1940 — GRAFE E u C TROPP Dreijahr e Erfahrungen einer Korpsdiabetikerstation Dtsch Mil arzt 9 73 (1944) — GRAFE E Wien med Wschr 1954 933

HAHN H Über di Zuckerkrankheit und ihre Behandlung Klin Wschr 194 641 — HERING Personliche Mitteilungen — HIMSWORTH H P Proc Roy Soc Med 1949 3 1 — HOPKER W Der Einfluß der Kriegs und Nachkriegszeit auf den Diabetes mellitus Klin Wschr 1949 4 8

JOSLIN E P The marriage of diabetics in treatment of diabetes (Z) 8 Aufl S 103 1946

KNICK B Dtsch Z Verdgs usw Krkh 10 (1950) — Ärztl Forsch 4 211 (1950) — KNORPE V Die gegenwartige Diabetesmorbiditat in Deutschland unter besonderer Berucksichtigung Sachsen Anhalts Z i ges inn Med u Grenz eb 6 7 5 (19 1)

LYON Soziale medizini che Grundlag n der Zuckerkrankheit Berlin S Karger 1932

MELLINGHOFF K Organi ation Aufgabe und Praxis der Diabetikerfursorg Öff Gesdh dienst 11 163 (1949)

OBERDISSE K u BEUEL W itere Unter uchungen uber die Ergebnisse der ambulanten Diabetikerbetreuun im Kriege Ther Ge enw 1944 H 7/8 — OBERDISSE K u K FLEKKENSTEIN Der Einfluß der Kriegsernahrung auf den Diabetes m llitus Dtsch med Wschr 194 717

RABINOWITCH J M The diabet c in industry Canad Med Assoc J 6 34 (195?) — RAUSCH F Ärztl Wschr 194 681 — PEDETZKY P Die soziale Bedeutung des Diabetes m llitus und seine Berucksichtigung in sozialmed inischer Hinsicht Dtsch G sundheitswesen 15 280 (195?) — RITSCHL F Diabetikerfursorge In P BOLLERS Diabetes (Z) 33 (1950) — ROSTOSKI O Z f arztl Fortbildung 49 438 (1955)

SCHLIAK V Untersuchungen uber die reale Diabeteshaufigkeit Z in Med 1049 (195) — Statistisch klinische Diabete fragen Lebensalter — Haufigkeit — Insulinbedarf — Behandlungsfrequenz — Syntropieprobl me Leip Geest & Portig 195 — Die Diabetespopulat on Berlins Manife tation nd Lebensalter Z klin Med 150 3 6 (1953) — STEIGERWALDT F Diabetikerversorgung und Diabetikerschicksal wahrend der Kriegs und Nachkriegsjahre Arch inn Med 1 13 (1949) — STEPHENS J W and A MARBLE Place and val of summer camps in management of juven l diabet s Amer J Dis Child 8 259 (1951) — STRIECK F Med Welt 193 36

UMBER F Med Welt 1934 649

WESKOTT H Dtsch med Wschr 1938 1448 1548 — WHITE P and E P JOSLIN The biology and prevent on of diabetes in treatment of diabetes by JOSLIN u a 9 Aufl S 98 195 — WHITE P and C PINCUS Heredity in diabetes in JOSLIN u Mitarb Treatment of diabet s 8 Aufl S 56 1946 — WILKERSON L C and L P KRALL Diabetes in a New England town J Amer Med Assoc 13 ?09 (1947)

k) Prognose des Diabetes mellitus

Zur Beurteilung der Beeinflußbarkeit einer Krankheit und der Leistungsfahigkeit einer Behandlungsmethode sind folgende Fragen zu beantworten

1 Kann eine Heilung herbeigefuhrt werden?
2 Lassen sich erhebliche Besserungen erzielen?
3 Wie wird die Mortalitat beeinflußt?

Was die Frage der *Heilbarkeit* des D m angeht so ist zunachst festzustellen daß die uns heute zur Verfugung stehende Therapie das Leiden nicht an der Wurzel anzugreifen vermag Es liegt das im Wesen der Erkrankung wie wir sie heute ansehen Die allgemeine Meinung geht ja dahin daß der Zuckerkrankheit fast stets eine angeborene mei t ererbte Schwache des Inselapparates zugrunde liegt Strenge Beweise fur die Richtigkeit dieser Auffassung lassen sich allerdings nicht beibringen denn wir verfugen uber keine Methode eine solche kongenitale Insuffizienz nachzuweisen ehe sie zu Krankheitserscheinungen fuhrt Wohl konnen wir einen latenten D m mit den verschiedenen Belastungsmethoden erfassen ehe er zur Manifestation kommt aber das Pralatenzstadium ist uns nicht zuganglich

Ist die geschilderte Auffassung die m W von keiner Seite ernstlich bestritten wird richtig so bedeutet das daß der D m seinem Wesen nach unheilbar ist denn eine Konstitution konnen wir nicht andern

Unsere Therapie kann erst einsetzen wenn die krankhafte Konstitution beginnt Erscheinungen zu machen Sie hat dann die Aufgabe den Inselapparat zu entlasten und das Defizit seiner Inkretproduktion durch Zufuhr von außen zu decken und so im gunstigsten Fall die subjektiven und objektiven Krankheitserscheinungen zu beseitigen und durch Dauerbehandlung nicht wieder auftreten zu lassen Auf diese Weise laßt sich in sehr vielen Fallen die Leistungsfahigkeit des Inselapparates steigern was in einer Verbesserung der Kh Toleranz und einer Herabsetzung des Insulinbedarfs sich außert Nicht nur unsere zweckmaßige Therapie sondern auch das Massenexperiment der Kriegs und Nachkriegsunterernahrung hat das zustande gebracht (vgl voriges Kapitel)

Wie weit laßt diese Besserung sich treiben? Kann dadurch ein manifester Diabetes m in einen latenten zuruckverwandelt werden oder selbst dieser nicht mehr nachweisbar werden?

Theoretisch ist das zweifellos moglich ohne daß man dabei annehmen muß daß die Konstitution sich geandert hat

Eine Antwort vermag aber nur die klinische Empirie zu geben

Was sollen wir unter Heilung verstehen? Ich glaube wir mussen da eine absolute und eine relative Form unterscheiden Absolute Heilung bedeutet vollige Restitutio ad integrum d h die Unmoglichkeit auch mit den feinsten Methoden einen manifesten oder latenten Diabetes noch nachzuweisen wobei die Frage offen bleiben muß ob auch histologisch am Inselapparat keine Veranderungen mehr gefunden werden konnen Vorlaufig wissen wir daruber noch nichts weil m W entsprechende Sektionen die nur durch einen glucklichen Zufall einmal vorgenommen werden konnten bisher noch nicht vorliegen

Eine relative Heilung liegt dann vor wenn zwar alle subjektiven und objektiven Erscheinungen der Krankheit auch bei starker Belastung des Kohlenhydratstoffwechsels verschwunden sind aber mit feinsten Belastungsproben doch noch eine Schwache des Inselsystems nachweisbar ist

JOSLIN (Z) hat folgende Kriterien fur eine Heilung des D m aufgestellt

1 Die Diagnose muß vollig gesichert sein (wenigstens 0 5% Harnzucker und 130 mg % Blutzucker)

2 Die Dauer der haufig kontrollierten Storung muß mindestens einige Monate betragen

3 Auch bei Belastungen des Inselapparates mit 2/5 der Tageskohlenhydratmenge oder mit 100 g Glucose darf es weder zu Glucosurie noch zu einer pathologischen Blutzuckerkurve kommen

4 Der Kh Stoffwechsel muß mindestens 5 Jahre immer wieder kontrolliert als normal befunden werden

In der Literatur ist eine große Anzahl von Zuckerkranken beschrieben worden in denen es angeblich und vielleicht auch tatsachlich zu einer klinischen Ausheilung gekommen ist Ich nenne als Autoren PERCIVAL AKERÉN STRIECK JOHN STRASSE ILLEMANN u WENDT BICKEL DERNAUT V SCHMIDT CONN u Mitarb u a (Lit bei BOLLER u CONSTAM) Vielfach wird die Heilung mit einem Fragezeichen versehen Auch ich kenne solche Falle aus den letzten Jahren des ersten und zweiten Weltkrieges und kurz hinterher Besonders eindrucksvoll ist mir in dieser Richtung außerdem eine Beobachtung einer schweren Schußverletzung des Pankreas an die sich eine schwere Abcedierung der Druse mit mittelschwerem D m anschloß mit deren Ausheilung auch die Zuckerkrankheit verschwand und wenigstens 3 Jahre (langer wurde nicht kontrolliert) verschwunden blieb Belastungsproben mit großen Kh Mengen oder Doppelbelastungen nach STAUB TRAUGOTT wurden leider damals allerdings nicht vorgenommen

Heilungen sind auch beschrieben bei Sekundardiabetes nach Tumoren von Hypophyse, Nebennierenrinde und BASEDOW, wenn es gelang, diese völlig zu exstirpieren (Lit. und eigene Beobachtung bei OBERDISSE und Referat von GRAFE). Es lag dann, wie auch in der eben erwähnten eigenen Beobachtung, offenbar ein konstitutionell gesundes und primär leistungsfähiges Inselsystem vor.

In allen diesen Fällen kann wohl von einer relativen Heilung im oben definierten Sinne gesprochen werden, aber da, wo es untersucht wurde, bestand anscheinend immer noch eine latente, durch besondere Belastungsproben feststellbare Störung *des Kh-Stoffwechsels. Eine absolute Heilung scheint bisher noch in keinem Falle* einwandfrei bewiesen zu sein und es gibt zu denken, daß der vielerfahrene JOSLIN bei seinen über 50000 Kranken sie nach den von ihm aufgestellten Kriterien bisher in keinem Falle beobachtet hat. Er rät daher, von Remissionen zu sprechen, womit zum Ausdruck gebracht werden soll, daß die Krankheit über kurz oder lang doch wieder zur Manifestation kommt oder kommen kann, was allerdings für viele Fälle erst noch bewiesen werden müßte. Mir scheint es daher richtiger, von einer relativen Heilung zu sprechen, womit hinsichtlich der weiteren Entwicklung nichts präjudiziert wird.

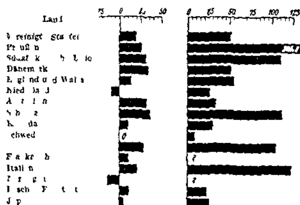


Abb. 65. Prozentuale Änderung in den Todesfällen im Zeitraum 1900–30 bis 1934/35 (... Jahre) und ... 1919 bis 1934/35 (15 Jahre). (Nach JOSLIN.)

Was die zweite oben aufgeworfene Frage nach *Besserungen des Diabetes* spontan oder unter dem Einfluß einer geeigneten Behandlung betrifft, so ist sie ohne weiteres zu bejahen. Es gilt das nicht nur für die zahlreichen auf den letzten Seiten beschriebenen Fälle, sondern auch für viele andere, besonders solche, in denen die Zuckerkrankheit erst bei besonderen Komplikationen, vor allem Infektionen, Pankreatitiden, Traumen usw. zur Manifestation kam und dann nach deren Abklingen sich besserte. Aber auch darüber hinaus gibt es Kranke, bei denen der Insulinbedarf allmählich absinkt, manchmal so stark, daß das Insulin abgesetzt werden kann. Dies gilt vor allem für Fettleibige, wenn es bei ihnen gelingt, erhebliche Gewichtsreduktionen zu erzielen.

Ich kenne zahlreiche Kranke, die bei konstanter knapper Kost ihren Harnzucker verlieren, wenn sie ein gewisses kritisches Gewicht unterschritten haben. In großem Umfange haben wir vor allem in Deutschland, aber auch in England und Frankreich eine eklatante Besserung des Diabetes unter dem Einfluß der schweren Unterernährung der letzten Kriegs- und der ersten Nachkriegsjahre gesehen (vgl. letztes Kapitel).

Abgesehen von solchen Sondersituationen sind allerdings Toleranzverbesserungen die Ausnahme und wir können im Einzelfall weder voraussagen noch erklären, ob und gegebenenfalls warum es im Einzelfall zu einer solchen Ausnahme kommt oder gekommen ist.

Eine optimale Behandlung ist dabei wichtige Voraussetzung, aber wohl nicht der entscheidende Faktor.

Wie steht es nun mit der *Mortalität* der Zuckerkrankheit? Man sollte meinen, daß sie mit den Erfolgen der modernen Therapie des D. m. und seinen Komplikationen erheblich zurückgegangen ist. Von der Mortalität *im allgemeinen* berichteten schon die ersten Seiten dieser Darstellung mit einigen wichtigen Zahlen aus den letzten Jahren (S. 589). Dabei ist zu bedenken, daß diese Zahlen *nur Minimalwerte* sind, da vielfach als Todesursache nicht der D. m., sondern irgend eine Komplikation, besonders Kreislaufschäden oder Infektionen angegeben *werden*.

Von Interesse an dieser Stelle ist vor allem die Entwicklung im Laufe der letzten Jahrzehnte. Darüber orientiert in sehr eindrucksvoller Weise die Tab. 68 (S. 837) von JOSLIN für die wichtigsten Kulturländer.

Sie zeigt die Entwicklung in dem Jahrfünft 1929/30—1934/35 sowie in den 15 Jahren von 1919/20—1934/35. Im letzteren Fall sind 4 Jahre ohne Insulin mit einbegriffen. Hier ist die Steigerung der Todesfälle mit im Durchschnitt 50% gegenüber vorher besonders stark ausgesprochen. Sie fehlt in keinem Lande, für das genaue Zahlen vorliegen. Weitaus an der Spitze liegt Preußen mit einer Steigerung von +225,8%. Aber auch in der ersten Kolonne, deren Jahre ganz in die Insulinära fallen, sind mit Ausnahme von Holland und Norwegen stets Steigerungen da, die allerdings nur vereinzelt über 25% hinausgehen.

Hier kommen zweifellos die Erfolge der Insulintherapie zum Ausdruck.

In Amerika betrug nach JOSLIN die Mortalität pro 100 000 Einwohner

	1920—1922	5,45‰	jährliche Todesfälle
	1922—1932	12,5‰	
in den Jahren	1946—1948	25,9—26,9‰	
in den Jahren	1949—1950	29,6 bzw. 31,0‰	

National office of Vital Statistic of the U. S. Public Health Service).

In Holland hat die Sterblichkeit von 1903 auf 1937 auf das Vierfache zugenommen (BEEKEN u. GROEN). Dabei sind überall die Frauen mehr betroffen als die Männer. In Deutschland starben in den Städten 1937 und 1938 rund 20 Zuckerkranke pro 100 000 Einwohner. 1939 stieg diese Zahl auf 23, um dann 1942 unter dem Einfluß der Kriegsernährung auf 15 abzusinken.

Welches sind nun die Ursachen der gewaltigen Todeszifferanstiege?

Zunächst ist festzustellen, daß nach JOSLIN u. Mitarb. die Mortalität nur in den älteren Jahrgängen angestiegen ist, in den jüngeren dagegen sehr erheblich geringer geworden ist.

Das beweist zweierlei: erstens, daß in dieser Tatsache doch ein großer Erfolg der heutigen Diabetestherapie zum Ausdruck kommt, und *zweitens*, *daß* die meisten Diabetiker in ein Alter vorrücken, in dem sie vermehrt von Spätkomplikationen oder sonstigen *Alterserkrankungen befallen werden*. Der Hauptgrund dürfte aber wohl in der enormen Zunahme der Krankheit zu suchen sein, für die *allerdings bei einer nicht anzeigepflichtigen Krankheit exakte statistische* Angaben auf breiter Basis schwer zu erhalten sind. Die Tatsache als solche ist aber über jeden Zweifel erhaben. Vor allem gilt das für USA.

Den besten Maßstab für die Erfolge der heutigen Diabetestherapie bildet ein Vergleich der in den verschiedensten Perioden festgestellten Angaben für das *durchschnittliche Lebensalter* der Kranken beim Tode sowie für die durchschnittliche *Krankheitsdauer* beim Tode. JOSLIN u. Mitarb. haben für ihr enormes Krankengut die Ergebnisse in folgender sehr eindrucksvoller Tab. 104 zusammengestellt.

Das Zahlenmaterial umfaßt nicht nur JOSLINS eigene Kranke, sondern auch andere ihm zugängliche zuverlässige Angaben. Nach dieser *Tabelle ist in den* letzten etwa 50 Jahren das durchschnittliche Lebensalter der Zuckerkranken bei ihrem Tode von 44,5 auf 64,5 Jahre, *die durchschnittliche* Krankheitsdauer beim Tode

von 4,9 auf 15,2 Jahre angestiegen. Die günstigsten Zahlen fanden JOSLIN u. Mitarb. bei Ärzten, die die besten Kenner der Krankheit und im allgemeinen auch die zuverlässigsten und am besten betreuten Patienten sind. Hier stieg das durchschnittliche Todesalter von 57,5 Jahren in den beiden ersten Perioden auf 66,3 in der letzten Periode (1944—1946) und lag damit um 1—2 Jahre über dem damaligen Durchschnittswert für die Allgemeinbevölkerung. Das sind fürwahr maximale Erfolge, die kaum noch zu überbieten sind. Sie zeigen, daß für die Prognose der Krankheit und das Auftreten schließlich tödlicher Komplikationen eine dauernd tadellose Stoffwechsellage entscheidend ist. Das geht aus zahlreichen Statistiken von JOSLIN u. a. (z. B. CONSTAM) immer wieder hervor.

Tabelle 104. *Wachsender Erfolg der Diabetestherapie (nach* JOSLIN *u. Mitarb.)*

	Anzahl der Todesfälle	Durchschnittl. Lebensalter beim Tod Jahre	Durchschnittl. Dauer der Krankheit beim Tod Jahre	Mortalität in %
Periode I 1898—1914 (NAUNYN-Ära)	3[illegible]5	44,5	4,9	18,1
II 1914—1922 (ALLEN-Ära)	836	46	6,1	8,7
III 1922—1925 (1. Insulinära)	[illegible]37	5[illegible]4,3	7,6	[illegible],8
IV 1926—1930 (mittlere Insulinära)	918	60,0	8,4	4,0
V 1930—1936 (letzte Insulinära)	534	6[illegible],3	10,8	
VI 1937—1943 (HAGEDORN-Ära)	583	64,9	1[illegible],9	
VII 1944—1946 (BEST-Ära)	6[illegible]1	64,5	14,1	
VIII 1950—195[illegible] (Letzter Zeitraum)	656	61,9	15,[illegible]	

Auf Grund der angegebenen Zahlen und der großen Statistiken der amerikanischen Lebensversicherungsgesellschaften läßt sich auch für die einzelnen Lebensalter die Lebenserwartung und ihr Defizit gegenüber der durchschnittlichen Lebenserwartung berechnen. Auch dafür gaben JOSLIN u. Mitarb. 1946 eine aufschlußreiche Tabelle.

Tabelle 105. *Lebenserwartung der Diabetiker gegenüber Gesunden (nach* JOSLIN *u. Mitarb.)*

Alter in Jahren	Lebenserwartung in 1941 (weiße Bevölkerung) 1939—1941 in Jahren	Lebenserwartung der Diabetiker 1934—1946 in Jahren	Differenz [illegible] der Diabetiker in Jahren
10	58,9	45,0	—13,9
20	49,6	37,3	—12,3
30	40,5	30,5	—10,0
40	31,6	23,0	— 8,6
50	[illegible]3,3	15,9	— 7,4
60	16,0	10,6	— 4,6

Bearbeitet mit dem statistischen Büro der Metropolitan Life Insurance Company, mitgeteilt bei PENOLD MARBLE (1949).

Im Laufe der letzten 5 Jahre dürften sich die Ergebnisse für die Zuckerkranken wahrscheinlich noch günstiger gestaltet haben, doch bleibt die Tatsache, daß die Prognose sich um so ungünstiger gestaltet, je früher die Krankheit einsetzt, ganz zweifellos weiter bestehen und wird sich kaum je aus der Welt schaffen lassen.

Die angeführten Zahlen sind die günstigsten bisher erzielten; sie umfassen auch alle Komplikationen der Krankheit. Die Gesamtmortalität der Diabeteskranken von JOSLIN u. Mitarb. betrug in den letzten Jahren vor 1946 4%, davon entfielen auf das Koma nur 2,9%. In den Jahren 1944 bis April 1951 waren es nur 1,8% und 1950—195[illegible] sogar nur 1,1%.

Leider lassen sich diese günstigen Resultate nicht verallgemeinern. Ähnlich gute haben für die Gesamtmortalität MACLEAN mit 4,1% und die *Mayo-Klinik* mit 5,0%

Tabelle 106 *Todesursachen bei*

Art der Todesursachen	NAUNYN Ära 1897—31 5 1914		ALLEN Ä a 1 6 14—6 8		Erste BANTING Ära 7 8 ??—31 1 5	
	Anzahl der Todesfälle	Prozentzahlen	Anzahl der Todesfälle	Prozentzahlen	Anzahl der Todesfälle	Prozentzahlen
Gesamtzahl	3?6	100 0	836	100 0	53?	100 0
A Durch Koma	208	63 8	347	41 5	115	?1 5
B Ohne Koma						
1 Herz Nieren und Gefäßerkrankungen	57	17 5	206	24 6	2??	41 5
Arteriosklerose	57	17 5	203	24 3	219	40 9
a) Herzkrankheiten	20	6 1	83	9 9	104	19 4
b) Nierenerkrankungen	11	3 4	3	3 3	17	3
c) Apoplexie	9	2 5	47	4 9	41	?7
d) Gangran	12	3 7	35	4 2	50	9 3
2 Infektionskrankheiten im ganzen	24	7 4	106	12 7	89	16 6
Pneumonie und Entzundungen im Respirationssystem	14	4 3	64	7 7	46	8 6
Karbunkel	6	—	13	1 6	4	0 ?
3 Krebs	5	1 5	3	3 8	?8	5 ?
4 Tuberkulose	16	4 9	41	4 9	31	5 8
5 *Insulinreaktionen*	—	—	—	—	3	0 6
6 *Andere Erkrankungen*	6	1 8	?1	2 5	22	4 0

erzielt In unserem Wurzburger Material waren es im Durchschnitt bei 1860 Zuckerkranken der Jahre 1926—1941 6 4% (REINWEIN u MARKERT JACOB) Das Durchschnittsalter von 54 Jahren in dem Zeitraum von 1924—1930 war dabei auf 59 6 Jahre im Dezennium von 1930—40 angestiegen In der *Marburger Klinik und bei* JOHN *waren die Zahlen 7%* an der VOLHARDschen Klinik bei 149? Kranken der Jahre 1935—1948 8 2% davon 3% im Koma 2% in der Hypoglykamie (HOPKER ASCHOFF)

Andere Kliniken und Krankenhauser berichten allerdings uber viel hohere Zahlen (Lit bei BERTRAM) die *Kolner* Klinik sogar 29% wobei allerdings zu bedenken ist daß die Zahlen aus verschiedenen Zeitraumen stammen und z T noch bis in die Vorinsulinara zuruckreichen *Die großen Differenzen durften wohl* in der Verschiedenheit des Krankengutes und vor allem in den Differenzen in den Einlieferungszeiten seit Beginn der schweren Komplikationen (Koma *Nephropathie* Infektion Kreislaufleiden usw) begrundet sein

Woran starben fruher die Zuckerkranken und an welchen Komplikationen sterben sie jetzt?

Die obige große von mir etwas gekurzte Tabelle von JOSLIN u *Mitarb* [letzte Aufl S 186 (1952)] 12 281 Sektionen umfassend gibt darauf die Antwort

Die wichtigsten Resultate sind der *Ruckgang des Komas in den letzten 50 Jahren* von 63 7% in der NAUNYN *Ära* auf 1 8% in den Jahren 1944—1951 und der *Anstieg der Kreislauftodesfalle im gleichen Zeitraum von 17 5 auf 70 8%* Die letztere Zahl entspricht ungefähr der *Quote fur die allgemeine* gegenwartige Sterblichkeit JOSLIN *hat durchaus recht wenn er in der letzten Auflage* seines Buches schreibt

The diabetic dies on his complication and not on his disease

Von sonstigen Veranderungen ist noch erwahnenswert die starke Zunahme der malignen Tumore von 1 5% in der NAUNYN Ära auf 9 2% in den Jahren 1944 bis 1951 Auch *in diesen Zahlen* kommt das Vorrucken der Zuckerkranken in die hoheren Altersklassen zum Ausdruck

Das beste Kriterium fur die Leistungsfähigkeit der modernen Diabetestherapie sind zweifellos die Erfolge in der Behandlung der schwersten und gefährlichsten

1??81 Diabetikern [nach Joslin u. Mitarb. (19[illegible])]

Mittlere Banting Ä. 1 1 6—31 12 9		Letzte Banting Ä. 1 1 30—13 3 3		Hagedorn Ä. a. 1 1 3 31 1 43		Charles H. Best Ä. 1 1 44— 7 4 51	
Anzahl der Todesfälle	Prozentzahlen	Anzahl der Todesfälle	Prozentzahl	Anzahl der Todesfälle	Prozentzahl	Anzahl der Todesfälle	Prozentzahlen
899	100 0	981	100 0	348[illegible]	100 0	3499	100 0
97	10 8	60	6 1	10[illegible]	9	63	1 8
447	49 7	[illegible]47	55 8	[illegible]86	6[illegible]7	[illegible]478	70 8
440	48 [illegible]	[illegible]43	[illegible]4	[illegible] 3	6 3	24[illegible]6	[illegible]0
2 0	24 [illegible]	96	30	1438	41 3	16[illegible]7	46 5
46	5 1	36	3 [illegible]	160	4 6	[illegible]36	6[illegible]
86	9 6	10	10 7	404	11 6	431	1 3
73	8 1	6	7 [illegible]	18	5 2	99	[illegible]8
14	15 8	1 2	1 4	3[illegible]3	10 4	[illegible]30	6 6
4	8 3	5[illegible]	7 [illegible]	19[illegible]	9 6	14[illegible]	4 1
7	0 7	[illegible]	0 7	17	0 [illegible]	0	0
77	8 6	104	10 6	04	8 7	3[illegible]1	9 [illegible]
48	5 3	47	4 8	9	2 3	66	1 9
—	—	4	0 4	10	0 3	10	0 3
46	5 0	44	4 4	130	3 7	147	4 [illegible]

Komplikation namlich im Koma Vor der Entdeckung des Insulins waren die Kranken in diesem Zustand fast samtlich verloren Bertram hat 1932 aus der Weltliteratur 1007 Falle von vollentwickeltem Koma zusammengestellt Er errechnete dabei eine Mortalitat von durchschnittlich 29 1% wobei allerdings zu bedenken ist daß ein Teil der dieser Zusammenstellung zugrunde liegenden Statistiken noch bis vor die Entdeckung des Insulins zuruckgeht

In den von Bertram 1932 zusammengefaßten Einzelstatistiken schwanken die Zahlen enorm zwischen 5 6 % bei Petrén und 73 9% bei Weiss Joslin u Mitarb berechneten fur 129 eigene Falle der Jahre 1940—1945 nur 3 2 In den Jahren 1946—1948 konnten sie sogar eine luckenlose Serie von 192 Komatosen am Leben erhalten

So gunstige Zahlen hat bisher niemand sonst aufzuweisen Wir sind an der Wurzburger Klinik bei 70 Fallen der Jahre 19[illegible]4 —1940 nicht unter 10 3% Komamortalitat heruntergekommen (Reinwein u Markert Jacob) Es sind das 1 1% der gesamten in der Klinik behandelten Zuckerkranken Im Prakoma hatten wir keinen Todesfall zu verzeichnen

Auffallend hoch sind die Zahlen von Falta mit 62 5% bei 88 Komatosen davon 50% bei unkomplizierten 77 7 % bei komplizierten Fallen Bertram verzeichnete damals fur seine eigenen Kranken [illegible]1 4% aber auch hier sind Patienten aus der Vorinsulin Ara mit einbegriffen

Von 92 Komatosen und Prakomatosen der Volhardschen Frankfurter Klinik der Jahre 193[illegible]—1948 (Hopker Aschoff) starben 4[illegible] also fast die Halfte

Die Großstadtzahlen sind mithin weitaus die ungunstigsten selbst in den Handen der besten Kenner der Krankheit Es ist das an und fur sich erstaunlich da man erwarten sollte daß die Einlieferung der Kranken noch zur rechten Zeit hier noch am raschesten und leichtesten erfolgen mußte

Alle bisher genannten Zahlen sind bei klinischer Behandlung gewonnen d h unter den gunstigsten Verhaltnissen Dies gilt aber immer nur fur einen kleinen Teil der Kranken und auch da nur meist fur einige Wochen

Entscheidend aber ist der *Verlauf im häuslichen Milieu* der durch Katamnesen eruiert werden kann Die hier erhaltenen Mortalitätszahlen sind noch erschütternd hoch Sie zeigen wie schlecht die Kranken sich im allgemeinen zu Hause halten und wie vorzeitig sie sich dadurch ihr Grab graben

Dafür ein paar Beispiele eigener Beobachtung

Von 140 insulinierten katamnestisch genau verfolgten Kranken unserer Beobachtung aus den Jahren 1924—1930 starben außerhalb der Klinik 43% 34% von den Privatkranken 66% von den Kranken der allgemeinen Abteilung (REINWEIN u MARKERT) In dem Jahrzehnt 1930—1940 ließen sich bei 696 brauchbare Angaben erhalten (JACOB) Die Mortalität war bei diesen trotz der 4 Jahre längeren Beobachtungszeit über 31% *zurückgegangen Davon starben 22%* im Koma 78% an interkurrenten Krankheiten Das Durchschnittsalter war von 50 Jahren in der ersten Periode auf 57 Jahre im zweiten Zeitraum gestiegen während die in der Klinik gestorbenen Kranken ein Durchschnittsalter *von 63 6 Jahren erreichten ganz entsprechend den Zahlen von* JOSLIN u Mitarb in ihrer 5 Periode (vgl Tab 104 S 841) Die Durchschnittsdauer des Diabetes betrug 7 3 Jahre

Nach den Erfahrungen der Würzburger Diabetikerfürsorge (HERING dort auch *weitere Angaben) hat sich die Entwicklung in den Jahren 1947—1950 bei den ambu*lant betreuten Zuckerkranken wesentlich günstiger gestaltet

Bei den im Jahre 1947 gestorbenen 20 Diabetikern betrug die durchschnittliche Lebensdauer 60 3 Jahre die mittlere Erkrankungsdauer 9 7 Jahre bei den nicht insulinbedürftigen sogar 12 3 Jahre *Bei den 40 Toten des Jahres 1948 war die* mittlere Lebensdauer 60 Jahre die durchschnittliche Krankheitsdauer 12 7 Jahre

Ganz ähnlich und z T etwas niedriger sind die Zahlen von FALTA (7 7 Jahre) KESTERMANN (6 5 Jahre) BÜTTNER (5 3 Jahre) und JOHN (5 Jahre)

Die besten Zahlen für ambulante Kranke in Deutschland erzielte *UMBER mit* 9% die besten überhaupt JOSLIN u Mitarb 1944—1946 mit 14 1 Jahren davon in 22 1% über 20 Jahre

Von besonders ungünstigen Angaben seien die Zahlen von MEYTHALER mit 40% von HENKEL mit 44% und von LABBÉ mit 50% Mortalität erwähnt

Die großen Differenzen zwischen den klinischen und ambulanten Ergebnissen beweisen wie außerordentlich viel noch in der Betreuung der Kranken im häuslichen Milieu von seiten der Kranken ihrer Ärzte und der Fürsorgestellen zu leisten ist

Zum Schluß noch ein paar Worte über die *individuelle Prognose im Einzelfalle* der natürlich die größte Bedeutung zukommt Maßgebende Faktoren für eine günstige Beurteilung sind Geringe oder nicht nachweisbare Belastung möglichst frühzeitige Erkennung und zweckmäßige vollständige Behandlung der Krankheit Fehlen von Fettsucht Gicht und sonstigen Komplikationen und Begleitkrankheiten *später Beginn der Krankheit ohne Tendenz zum Fortschreiten* vor allem aber Vernunft Gewissenhaftigkeit Energie und Einsicht der Kranken und ihrer Umgebung Prognostisch ungünstig sind die Spätkomplikationen an Kreislauforganen Nieren ferner schwere Infekte (besonders Pneumonie Sepsis und Tuberkulose) maligne Tumoren oder sonstige gefährliche Begleitkrankheiten jeder Art

Eine zutreffende Beurteilung des Schweregrades der Krankheit ist natürlich nicht zu Anfang sondern erst nach einer gewissen Beobachtungszeit möglich

JOSLIN hat 1946 in seinem großen Optimismus den Satz geprägt Im allgemeinen kann man sagen daß ein Tod an Diabetes nicht länger erlaubt ist Diese Forderung ist nach den Erfolgen der modernen Diabetestherapie zweifellos durchaus berechtigt aber wir sind vor allem in Deutschland *leider noch weit* davon entfernt sie zu erfüllen

Literatur

Die Prognose

AKEREN V Acta med scand (Stockh) 6, 14 (1927)
BECHERT Münch med Wschr 1910 1333 — BEEKEN E u J GROEN Geneesk Bl (holl) 1939 187 — PERTRAM F Pathogenese und Prognose des Coma diabeticum Erg inn Med 43 2 8 (193?) — BÜTTNER G Lebensdauer und Arbeitsfähigkeit der Zuckerkranken in der Kleinstadt und auf dem Lande (Gießen) Dtsch med Wschr 1936 1668
CHENG T O u a Extreme hyperglycaemie and severe ketosis with spontaneous remission of diabetes mellitus J Amer Med Ass oc 1. 31 (1953) — CONN JOHNSTON and CONN Ann Int Med 24 48, (1946) — CONSTAM G L u a Schweiz med Wschr 19 1 1939
FALTA W Lebensaussichten der Diabetiker Klin Wschr 1935 21 — FLECKENSTEIN A Die Lebenslage der Diabetiker im Kriege Inaug Diss Würzburg 194. — FÜRTH E Münch med Wschr 1936 1 9
GRAFE E Der gegenwärtige Stand der Behandlung der Zuckerkrankheit Hippokrates 194 92
HARWOOD F Diabetes acidosis Results of treatment in 67 consecutive cases New England J Med 24 1 (1951) — HENKEL Z klin Med 1 52 (1933) — HERING H Erfahrungen der Würzburger Diabetikerfürsorgestelle in den Nachkriegsjahren (In Vorbereitung) — HOFKER ASCHOFF Der Einfluß der Kriegs und Nachkrieg zeit auf den Diabetes mellitus Klin Med 1949 4 8
JACOB W Über unsere Erfolge der Insulintherapie Inaug Diss Würzburg Triltsch 1941 — Über die Weiterentwicklung der Diabetestherapie auf Grund klinischer und katamnestischer Ergebnisse im letzten Jahrzehnt Dtsch med Wschr 1J4 419 — JOHN H Causes of mortality among diabetics Amer J Digest a Nutrit 4 91 (193) — JOSLIN E P Treatment of diabetes mellitus J Amer Med Assoc 139 1 (1949) — Treatment of diabetes today J Amer Med Assoc 140 81 (1949) — Thoughts upon diabetes today Rev Gastroenterol 1 545 (19 0)
KESTERMANN G Die Lebensdruck ale in erer in den letzten 10 Jahren entlassenen Diabetiker (Marburg) Z klin Med 133 4 8 (1938)
LABBÉ M Ann Méd (1927) — LABBÉ M et SOUHEIL Ann Méd (1930) — LAUR u F MEYTHALER Katamnestische Ergebnisse bei Rostocker Diabetikern Klin Wschr 1940 463
MACLEAN Arch Int Med 19 217 — MEYTHALER F u JACOBI Erfahrungen einer Diabetikerambulanz (Bonn) Dtsch med Wschr 193 1600
OBERDISSE K Der Einfluß der Kriegsernährung auf den Diabetes mellitus Dtsch med Wschr 194 717
PERCIVAL Lancet 19 6 10
RAUSCH F Ärztl Wschr 194, 681 — PEIN EIN H u O MARKERT Wie sieht es mit den praktischen Erfolgen unserer jetzigen Insulindauertherapie aus Dtsch med Wschr 1931 38 — RENOLD A E u A MARBLE Einige Gesichtspunkte der neueren Diabetesforschung in USA Schweiz med Wschr 1949 60 — REUTING E Progress notes on fifty diabetic patients followed twentyfife or more years Arch Int Med 86 891 (19 0) — PYNLEARSON Med Clin N Amer 31 477 (1947)
STRIECK F Klin Wschr 1934 11 — Erfahrungen einer Diabetikerberatungsstelle Med Welt 1936/3
UMBER F Dtsch med Wschr 1934 11
WEISS Dtsch Arch klin Med 1.6 6 (19 7)

6 Die Spontanhyperglykämien und der Hyperinsulinismus

Der D m ist die charakteristische Insulinmangelkrankheit gleichgültig ob dieser Mangel ein primärer absoluter durch konstitutionelle Schwäche des Inselapparates bedingt ist oder ein sekundär relativer infolge Überbelastung durch extrainsuläre diabetogene Faktoren

In weit selteneren Fällen kann es aber auch zu einer Überfunktion der Inselzellen kommen zu einer Hypoglykämie Wir sprechen von einer solchen dann wenn die Blutzuckerwerte unter 80 mg % absinken

Von der häufigsten Ursache der Überdosierung des von außen zugeführten Insulins war bereits im Kapitel Insulinhypoglykämie die Rede Hier ist sie unbeabsichtigt Daneben aber gibt es die bewußt herbeigeführte Hypoglykämie den Insulinschock wie ihn die Psychiater aus therapeutischen Gründen bei Psychosen herbeiführen

Auch diese Form der Hypoglykämie bleibt in diesem Kapitel außer Betracht Zur Darstellung kommt lediglich die Spontanhypoglykämie die immer eine endogene Genese hat Das Wort spontan soll dabei den Gegensatz zu den durch Insulinzufuhr von außen hervorgerufenen Formen zum Ausdruck bringen Die Ursachen sind sehr zahlreich Man teilt sie zweckmäßig in 2 Hauptgruppen ein die sekundäre extrapankreatisch ausgelöste Form und die primäre autochthon entstandene Form CONN gab 1947 ein sehr detailliertes Einteilungsschema auf das hier verwiesen sei Zusammenfassende neuere Darstellungen finden sich außerdem bei WILDEI (1936) MARBLE (1946) LUFT u MEYTHALER (1938 u 1949)

Die *sekundären* Formen haben eine sehr vielfältige Genese Zum Teil sind sie physiologisch ausgelöst wie nach sehr kohlenhydratreichen Mahlzeiten und nach starken Erregungen z T treten sie als Folge anderer Erkrankungen wie solche der Leber des Magendarmkanals von extrapankreatischen inneren sekretorischen Störungen oder Erkrankungen des Nervensystems auf

Auf die klinischen Symptome der Hypoglykämie wird nicht noch mal näher eingegangen werden da sie bereits im Insulinkapitel (S 792) eingehend geschildert wurden

a) Physiologische Hypoglykämien

Nach sehr reichlichen besonders stark kohlenhydrathaltigen Mahlzeiten sinkt sehr oft man kann fast sagen als Regel bei ganz gesunden Menschen der zunächst erhöhte Blutzucker mehr oder weniger stark unter die Nüchternwerte ab so daß es zu einem Heißhungergefühl evtl mit Schweißausbrüchen kommen kann M LABBÉ sprach geradezu von einem erworbenen Hyperinsulinismus durch Polyphagie

Den gleichen Effekt kann auch sehr starke erschöpfende Muskelarbeit haben (MEYTHALER u DROSTE 1937) In dieser Beziehung liegen sehr interessante Beobachtungen bei Marathonläufern (GORDON u LEWINE) sowie Olympiakämpfern (MARK) vor

Dabei kann es zu Ohnmachten und Krampfen kommen (MEYTHALER) Besonders ist das der Fall beim sog toten Punkt vor dem Secondwind Ursache ist wahrscheinlich wie MEYTHALER annimmt ein Versagen der CANNONschen Notfallreaktion d h ein akuter Adrenalinmangel

Auch die sog Sportkrankheit ist vielleicht dadurch bedingt (JOCHL)

Selbst schwere *seelische Erregungen* besonders bei Asthenikern können so wirken (PORTIS 1950)

In dies Gebiet gehört auch wahrscheinlich der auffallende Heißhunger evtl mit Schwitzen bei vegativ labilen Frauen nach sehr starken sexuellen Erregungen besonders einem sehr beglückenden Orgasmus (GRAFE) Aus verständlichen Gründen liegen bei solchen nicht ganz so seltenen Fällen keine Blutzuckerbestimmungen vor Aber die Tatsache daß oft ein Glas zuckerreicher Limonade oder 1—2 Orangen diesen Zustand rasch beseitigen spricht für vorausgehende abnorm niedrige Blutzuckerwerte

Als physiologisch ist auch die Lactationshypoglykämie bei Frauen (STENSTROM) und milchgebenden Kühen (WIDMARK) anzusehen Auch bei Menses kann es zu Hypoglykämien kommen (BILLIG u SPAULDING) Als physiologisch sind wohl auch nach MEYTHALER u FISCHER die manchmal in den ersten Lebenstagen und sonst im Säuglingsalter vorkommenden Hypoglykämien wobei vegetativ hormonale Störungen eine Rolle spielen mögen aufzufassen MEYTHALER u FISCHER beschrieben 3 einschlägige Fälle

b) Endogen bedingte sekundäre Hypoglykämien

Sie treten vor allem bei Einwirkungen von Organen oder Organsystemen auf die im Kh Stoffwechsel eine Rolle spielen wie Leber Pankreas Magendarmkanal Inkretdrusen und Zentralnervensystem

α) Hypoglykämie durch Unterernährung

Die Ödemkrankheit die schwerste Form der Unterernährung geht nach den Erfahrungen der beiden Weltkriege besonders bei Gefangenen aus Konzentrationslagern und russischer Gefangenschaft in der Regel mit abnorm tiefen Blutzuckerzahlen einher (Lit und eigene Beobachtungen vor allem bei BANSI u BERNING) (ULZOW fand sogar Zahlen von 30—50 mg % In einem Falle von GOVELLE u MARCHE kam es sogar zu einem typischen hypoglykamischen Koma mit einem Blutzucker von 40 mg % Doch ist das eine große Seltenheit In der Regel sind die Begleitsymptome von oft sehr niedrigen Werten sehr gering was offenbar mit einer gewissen Anpassung an diese meist chronischen Zustände zusammenhangt

Leptosome und athletische Typen scheinen nicht nur bei der Unterernährung sondern generell vermehrt zu Hypoglykamien zu neigen vielleicht infolge eines schwachen Adrenaltonus (MEYTHALER u EHRMANN)

Zweifellos hat in den letzten Kriegs und den ersten Nachkriegsjahren infolge der enormen Unterernährung die Neigung zu Hypoglykamien erheblich zugenommen Auch die normalen Durchschnitt zahlen lagen ähnlich wie beim Blutdruck und beim Grundumsatz um etwa 15—20 mg % niedriger als in Zeiten normaler Ernahrung

Auch Diabetiker neigten vermehrt zu Hypoglykamien was bei der Dosierung des Insulins beachtet werden mußte

Todliche komatose Hypoglykamien wurden vermehrt beobachtet so von RAUSCH WENDT u ARNOLD sowie HOPKEP

β) Endogene Hypoglykämien bei Leber, Magendarm und Pankreaserkrankungen

Bei der zentralen Stellung der Leber im Kh Stoffwechsel war zu erwarten daß von diesem Organe nicht nur Hyperglykamien sondern auch Hypoglykamien ausgelost werden konnen

Experimentell bewiesen wurde es zuerst von FISCHLER beim ECKschen Fistelhunde dessen Leber noch zusatzlich durch Phosphor und Phlorrhizin geschädigt wurde sowie von MANN u MAGATH bei entleberten Tieren (Lit bei MEYTHALER u KÜHNLEIN)

Beim Menschen war anscheinend CRAWFORD (1931) der erste der bei einem primaren Lebercarcinom eine todliche Hypoglykamie beschrieb

In den folgenden Jahrzehnten und dann zahlreiche ähnliche wenn auch weniger tragisch verlaufende Beobachtungen bei schweren Cirrhosen Leberatrophien und bei *sonstigen chronischen Hepatitiden beschrieben worden* [Lit bei MEYTHALER u EHRMANN BRIGGS COLLEP JACKSON u CONN (Z)]

Nach eigenen Beobachtungen geht das Coma hepaticum ziemlich regelmaßig mit einer mehr oder weniger starken Hypoglykamie einher

Ursachen dieser *hepatogenen Hypoglykamie* sind wahrscheinlich eine Störung des homoiostatischen Leberregulationsmechanismus ferner ein Verlust bzw eine Herabsetzung der Glykogenbildung und der Gluconeogenese

Rätselhafter sind die Hypoglykamien bei *schweren organischen Magendarmleiden* und Magenresektionen HARRIS SCHUR TAUBENHAUS SUCIC LASCHIN

Auch diese Form der Hypoglykämie bleibt in diesem Kapitel außer Betracht Zur Darstellung kommt lediglich die Spontanhypoglykämie die immer eine endogene Genese hat Das Wort spontan soll dabei den Gegensatz zu den durch Insulinzufuhr von außen hervorgerufenen Formen zum Ausdruck bringen Die Ursachen sind sehr zahlreich Man teilt sie zweckmäßig in 2 Hauptgruppen ein die sekundäre extrapankreatisch ausgelöste Form und die primäre autochthon entstandene Form CONN gab 1947 ein sehr detailliertes Einteilungsschema auf das hier verwiesen sei Zusammenfassende neuere Darstellungen finden sich außerdem bei WILDER (1936) MARBLE (1946) LUFT u MEYTHALER (1938 u 1949)

Die *sekundären* Formen haben eine sehr vielfältige Genese Zum Teil sind sie physiologisch ausgelöst wie nach sehr kohlenhydratreichen Mahlzeiten und nach starken Erregungen z T treten sie als Folge anderer Erkrankungen wie solche der Leber des Magendarmkanals von extrapankreatischen inneren sekretorischen Störungen oder Erkrankungen des Nervensystems auf

Auf die klinischen Symptome der Hypoglykämie wird nicht noch mal näher eingegangen werden da sie bereits im Insulinkapitel (S 792) eingehend geschildert wurden

a) Physiologische Hypoglykämien

Nach sehr reichlichen besonders stark kohlenhydrathaltigen Mahlzeiten sinkt sehr oft man kann fast sagen als Regel bei ganz gesunden Menschen der zunächst erhöhte Blutzucker mehr oder weniger stark unter die Nüchternwerte ab so daß es zu einem Heißhungergefühl evtl mit Schweißausbrüchen kommen kann M LABBÉ sprach geradezu von einem erworbenen Hyperinsulismus durch Polyphagie

Den gleichen Effekt kann auch sehr starke erschöpfende Muskelarbeit haben (MEYTHALER u DROSTE 1937) In dieser Beziehung liegen sehr interessante Beobachtungen bei Marathonläufern (GORDON u LEWINE) sowie Olympiakämpfern (MARK) vor

Dabei kann es zu Ohnmachten und Krampfen kommen (MEYTHALER) Besonders ist das der Fall beim sog toten Punkt vor dem Secondwind Ursache ist wahrscheinlich wie MEYTHALER annimmt ein Versagen der CANNONschen Notfallreaktion d h ein akuter Adrenalinmangel

Auch die sog Sportkrankheit ist vielleicht dadurch bedingt (JOCHL)

Selbst schwere *seelische Erregungen* besonders bei Asthenikern können so wirken (POPTIS 1950)

In dies Gebiet gehört auch wahrscheinlich der auffallende Heißhunger evtl mit Schwitzen bei vegativ labilen Frauen nach sehr starken sexuellen Erregungen besonders einem sehr beglückenden Orgasmus (GIRAFE) Aus verständlichen Gründen liegen bei solchen nicht ganz so seltenen Fällen keine Blutzuckerbestimmungen vor Aber die Tatsache daß oft ein Glas zuckerreicher Limonade oder 1—2 Orangen diesen Zustand rasch beseitigen spricht für vorausgehende abnorm niedrige Blutzuckerwerte

Als physiologisch ist auch die Lactationshypoglykämie bei Frauen (STENSTROM) und milchgebenden Kühen (WIDMARK) anzusehen Auch bei Menses kann es zu Hypoglykämien kommen (BILLIG u SPAULDING) Als physiologisch sind wohl auch nach MEYTHALER u FISCHER die manchmal in den ersten Lebenstagen und sonst im Säuglingsalter vorkommenden Hypoglykämien wobei vegetativ hormonale Störungen eine Rolle spielen mögen aufzufassen MEYTHALER u FISCHER beschrieben 3 einschlägige Fälle

b) Endogen bedingte sekundäre Hypoglykämien

Sie treten vor allem bei Einwirkungen von Organen oder Organsystemen auf, die im Kh-Stoffwechsel eine Rolle spielen, wie Leber, Pankreas, Magendarmkanal, Inkretdrüsen und Zentralnervensystem.

α) Hypoglykämie durch Unterernährung

Die Ödemkrankheit, die schwerste Form der Unterernährung, geht nach den Erfahrungen der beiden Weltkriege besonders bei Gefangenen aus Konzentrationslagern und russischer Gefangenschaft in der Regel mit abnorm tiefen Blutzuckerzahlen einher (Lit. und eigene Beobachtungen), vor allem bei BANSI u. BERNING.) GÜLZOW fand sogar Zahlen von 30—50 mg %. In einem Falle von GOVELLE u. MARCHE kam es sogar zu einem typischen hypoglykämischen Koma mit einem Blutzucker von 40 mg. Doch ist das eine große Seltenheit. In der Regel sind die Begleitsymptome von oft sehr niedrigen Werten sehr gering, was offenbar mit einer gewissen Anpassung an diese meist chronischen Zustände zusammenhängt.

Leptosome und athletische Typen scheinen nicht nur bei der Unterernährung, sondern generell vermehrt zu Hypoglykämien zu neigen, vielleicht infolge eines schwachen Adrenaltonus (MEYTHALER u. EHRMANN).

Zweifellos hat in den letzten Kriegs- und den ersten Nachkriegsjahren infolge der enormen Unterernährung die Neigung zu Hypoglykämien erheblich zugenommen. Auch die normalen Durchschnittszahlen lagen ähnlich wie beim Blutdruck und beim Grundumsatz um etwa 15—20 mg % niedriger als in Zeiten normaler Ernährung.

Auch Diabetiker neigten vermehrt zu Hypoglykämien, was bei der Dosierung des Insulins berichtet werden mußte.

Tödliche komatöse Hypoglykämien wurden vermehrt beobachtet, so von RAUSCH, WENDT u. ARNOLD sowie HÖPKER.

β) Endogene Hypoglykämien bei Leber-, Magendarm- und Pankreaserkrankungen

Bei der zentralen Stellung der Leber im Kh-Stoffwechsel war zu erwarten, daß von diesem Organe nicht nur Hyperglykämien, sondern auch Hypoglykämien ausgelöst werden können.

Experimentell bewiesen wurde es zuerst von FISCHLER beim Eckschen Fistelhunde, dessen Leber noch zusätzlich durch Phosphor und Chlorhydrin geschädigt wurde, sowie von MANN u. MAGATH bei entleberten Tieren (Lit. bei MEYTHALER u. KÜHNLEIN).

Beim Menschen war anscheinend CRAWFORD (1931) der erste, der bei einem primären Lebercarcinom eine tödliche Hypoglykämie beschrieb.

In den folgenden Jahrzehnten sind dann zahlreiche ähnliche, wenn auch weniger tragisch verlaufende Beobachtungen bei schweren Cirrhosen, Leberatrophien und bei sonstigen chronischen Hepatitiden beschrieben worden (Lit. bei MEYTHALER u. EHRMANN, BRIGGS, COLLEI, JACKSON u. CONN [Z]).

Nach eigenen Beobachtungen geht das Coma hepaticum ziemlich regelmäßig mit einer mehr oder weniger starken Hypoglykämie einher.

Ursachen dieser *hepatogenen Hypoglykämie* sind wahrscheinlich eine Störung des homoiostatischen Leberregulationsmechanismus, ferner ein Verlust bzw. eine Herabsetzung der Glykogenbildung und der Gluconeogenese.

Rätselhafter sind die Hypoglykämien bei *schweren organischen Magendarmleiden* und Magenresektionen, HARRIS, SCHUR, TAUBENHAUS, SUCIC, PASCHIN

Auch diese Form der Hypoglykämie bleibt in diesem Kapitel außer Betracht. Zur Darstellung kommt lediglich die Spontanhypoglykämie, die immer eine endogene Genese hat. Das Wort „spontan" soll dabei den Gegensatz zu den durch Insulinzufuhr von außen hervorgerufenen Formen zum Ausdruck bringen. Die Ursachen sind sehr zahlreich. Man teilt sie zweckmäßig in 2 Hauptgruppen ein: die sekundäre extrapankreatisch ausgelöste Form und die primäre autochthon entstandene Form. CONN gab 1947 ein sehr detailliertes Einteilungsschema, auf das hier verwiesen sei. Zusammenfassende neuere Darstellungen finden sich außerdem bei WILDER (1936), MARBLE (1946), LUFT u. MEYTHALER (1938 u. 1949).

Die *sekundären* Formen haben eine sehr vielfältige Genese. Zum Teil sind sie physiologisch ausgelöst, wie nach sehr kohlenhydratreichen Mahlzeiten und nach starken Erregungen, z. T. *treten sie als Folge anderer Erkrankungen*, wie solche der Leber, des Magendarmkanals, von extrapankreatischen inneren sekretorischen Störungen oder Erkrankungen des Nervensystems auf.

Auf die klinischen Symptome der Hypoglykämie wird nicht noch mal näher eingegangen werden, da sie bereits im Insulinkapitel (S. 792) eingehend geschildert wurden.

a) Physiologische Hypoglykämien

Nach sehr reichlichen, besonders stark kohlenhydrathaltigen Mahlzeiten sinkt sehr oft, man kann fast sagen als Regel, bei ganz gesunden Menschen der zunächst erhöhte Blutzucker mehr oder weniger stark unter die Nüchternwerte ab, so daß es zu einem Heißhungergefühl evtl. mit Schweißausbrüchen kommen kann. M. LABBÉ *sprach geradezu von einem erworbenen Hyperinsulismus* durch Polyphagie.

Den gleichen Effekt kann auch sehr starke, erschöpfende Muskelarbeit haben (MEYTHALER u. DROSTE 1937). In dieser Beziehung *liegen sehr interessante Beobachtungen* bei Marathonläufern (GORDON u. LEWINE) sowie Olympiakämpfern (MARK) vor.

Dabei kann es zu Ohnmachten und Krampfen kommen (MEYTHALER). *Besonders* ist das der Fall beim sog. „toten Punkt" vor dem Secondwind. Ursache ist wahrscheinlich, wie MEYTHALER annimmt, ein Versagen der CANNONschen Notfallreaktion, d. h. ein akuter Adrenalinmangel.

Auch die sog. „Sportkrankheit" ist vielleicht dadurch bedingt (JOCHL).

Selbst schwere *seelische Erregungen*, besonders bei Asthenikern, können so wirken (POPTIS 1950).

In dies Gebiet gehört auch wahrscheinlich der auffallende Heißhunger evtl. *mit Schwitzen bei vegetativ labilen Frauen* nach sehr starken sexuellen Erregungen, besonders einem sehr beglückenden Orgasmus (GRAFE). *Aus verständlichen* Gründen liegen bei solchen nicht ganz so seltenen Fällen keine Blutzuckerbestimmungen vor. *Aber die Tatsache, daß oft ein Glas* zuckerreicher Limonade oder 1—2 Orangen diesen Zustand rasch beseitigen, spricht für vorausgehende abnorm niedrige Blutzuckerwerte.

Als physiologisch ist auch die Lactationshypoglykämie *bei Frauen* (STENSTROM) und milchgebenden Kühen (WIDMARK) anzusehen. Auch bei Menses kann es zu Hypoglykämien kommen (BILLIG u. SPAULDING). Als physiologisch sind wohl auch nach MEYTHALER u. FISCHER die manchmal in den ersten Lebenstagen und sonst im Säuglingsalter vorkommenden Hypoglykämien, wobei vegetativ hormonale Störungen eine Rolle spielen mögen, aufzufassen. MEYTHALER u. FISCHER beschrieben 3 einschlägige Fälle.

hypoglykämischen Schock, bei dem sich neben Hypertrophie des Inselsystems und der Nebenschilddrüsen ein großer Hypophysentumor fand. Auch bei der berühmten Winterschläferin von PRIBRAM (1927), die im Anschluß an die 6. Geburt Untertemperatur, Pulsverlangsamung, Areflexie verbunden mit Hypoglykämie und gehäuften tiefen langdauernden Schlafzuständen bekam, handelte es sich um eine hypophysäre Kachexie.

Auch nach Operationen von Hypophysenadenomen kommt es manchmal zu langdauernden starken Hypoglykämien verbunden mit enormer Insulinempfindlichkeit und Hypotonie (OBERDISSE). Die Nebennierenrindenpräparate meist helfen, ist der maßgebende Faktor vielleicht eine sekundäre Nebennierenrindeninsuffizienz, wie ja überhaupt das gesamte Endokrinium sich in einem labilen dynamischen Gleichgewicht befindet, so daß regionale Insuffizienzen sich gewöhnlich im gesamten System auswirken.

Unterfunktionszustände der Schilddrüse, besonders das Myxödem, wirken gleichfalls senkend auf den Blutzucker ein, wie viele einschlägige Beobachtungen [Lit. bei MARBLE (2)] zeigen. In einem Falle von MARX ging der Blutzucker bis auf 17 mg% herab. Bei einer schwachsinnigen hypothyreotischen Zwergin von MARX kam es zu schwerstem hypoglykämischem Koma.

δ) Endogene Hypoglykämien bei Nervenleiden.

Da im Hypothalamus ein Zentrum für die Regulation des Kh-Stoffwechsels gefunden wurde, so ist es verständlich, daß auch von dieser Stelle aus Störungen auf diesem Stoffwechselgebiete, seien sie primär oder sekundär, erfolgen können. Meist handelt es sich um Hyperglykämien, in sehr viel selteneren Fällen kann aber auch der entgegengesetzte Effekt auf den Blutzucker eintreten. RATHERY beschrieb wohl zuerst (1936) eine zentral bedingte Hypoglykämie bei 2 Kranken mit Interarachnoidalblutungen an der Cisterna basalis. Das gleiche beobachteten MARX-LAUBENTHAL nach einem Stirnschuß. Dieser Fall bekam auch ein forensisches Interesse, da der Kranke in einem hypoglykämisch bedingten Dämmerzustand eine Brandstiftung beging. Eine ähnliche Beobachtung, allerdings ohne forensische Folgen, nach einem schweren Schädeltrauma berichtete MCGOVERN. Ähnlich, allerdings nicht autoptisch gesicherte, aber klinisch wahrscheinliche Fälle beschrieben ZISKIND, PORES, CIANNI, CURSCHMANN, DARROW u. MARX und neuerdings LEHMANN (Hydrocephalus internus infolge Arachnoiditis) [Lit. bei MEYTHALER u. EHRMANN (1) sowie LEHMANN]. Auch OBERDISSE sah neuerdings bei Hirngeschädigten solche zentralnervösen mit vorübergehenden Hypoglykämien. Meist läßt sich allerdings eine hypophysäre Genese nicht ausschließen. Vielleicht gehört auch eine Beobachtung von MEYTHALER u. EHRMANN bei einem Kranken mit gehäuften z. B. komatösen Anfällen und Blutzuckersenkungen bis zu 25 mg% herab hierher.

So weit in den wenigen obduzierten Fällen histologische Untersuchungen des Inselsystems vorliegen, konnten hier keine Veränderungen festgestellt werden, so daß wohl funktionale Einwirkungen angenommen werden müssen. Trotzdem kann der Inselapparat wohl nicht ganz intakt gewesen sein, denn normalerweise vermag er solche zentralnervösen Einflüsse zu kompensieren.

Auch bei *Epileptikern* sind Hypoglykämien beschrieben worden, so von GRIFFITH, FANCONI, HARRIS, NIELSEN, TYSON u. a. (Lit. bei MEYTHALER). Sie stellen hier eine sehr ungünstige Komplikation dar, weil die niedrigen Blutzuckerwerte wahrscheinlich die Anfallbereitschaft erhöhen.

Selbst *Geisteskranke* mit labilem Nervensystem, besonders katatone Stuporen, Hebephrenien und Melancholien gehen manchmal mit niedrigen Blutzuckerwerten

FANTA, DETRAI u. MILONE, GILBERT u. DUNLOP, GREIF u. MORO u. a. haben solche Fälle beschrieben (Lit. bei GRAFE). Zum Teil handelt es sich um eine Mitbeteiligung der Gallenblase und Spätwirkungen.

Drei Beobachtungen meiner früheren Würzburger Klinik teilte 1940 LASCH mit. Es handelte sich um *penetrierende oder resezierte Ulcera*. *Die Blutzuckerwerte* gingen bis 55 mg % herunter. In einem dieser Fälle genügte einfaches Treppensteigen, um einen schweren hypoglykämischen Anfall mit 20 mg % Blutzucker auszulösen. Die Insulinempfindlichkeit dieser Kranken war außerordentlich groß, so daß schon wenige Einheiten genügten, um schwere hypoglykämische Zustände hervorzurufen. Meist verschwindet nach einiger Zeit die gastrale Hypoglykämie.

Die Deutung dieser zweifellos vorhandenen Kausalzusammenhänge ist recht schwierig. Bei schweren ulcerativen Prozessen konnte man an den Einfluß von Verwachsungen von Magen und Pankreas mit ihrer Reizwirkung auf den Inselapparat denken, in anderen an reflektorische Einwirkungen über den Plexus coeliacus bzw. den Vagus, in dessen Nachbarschaft sich die entzündlichen Prozesse abspielen. Unklar bleibt aber bisher, warum diese Erscheinungen nur in einem ganz geringfügigen Prozentsatz der ulcerativen Magenerkrankungen eintreten.

Auch bei *schweren Gastroenteritiden* mit häufigem Erbrechen und schweren Diarrhoen kann es zu Hypoglykämien kommen (HILLINGER u. KNOPFELMACHER). Hauptsache dürfte hier wohl die subakute oder chronische Unterernährung sein.

Daß auch eine *Pankreatitis* (SEALE, BRING, SPENGLER, SCHNETZ u. a.) oder Pankreassteine (HEFERMANN u. GINS, BRINK u. SPONHOLZ) hin und wieder eine Hypoglykämie auslösen können, ist verständlich, da der Entzündungsprozeß meist das Inselsystem mit ergreift [Lit. bei E. GRAFE (Z)]. Weniger klar ist, warum es häufiger zu einer Hyperglykämie oder zu einem Diabetes kommt, gewöhnlich aber weder zu dem einen noch zu dem anderen. Voraussetzung bei jedem Abweichen des Kh-Stoffwechsels von der Norm nach der Seite des D. m. dürfte wohl ein konstitutionell minderwertiges Inselsystem sein.

f) Hypoglykämien durch innersekretorische Störungen

Wir wissen heute mit Sicherheit, daß nicht nur der Inselapparat, sondern auch Hypophyse, Nebennieren und Schilddrüse an der Regulation des Blutzuckers beteiligt sind [Zusammenfassendes in dem Referat von GRAFE (1951)], meist im Sinne eines Antagonismus zum Insulin. Während Überfunktionszustände der genannten Inkretdrüsen den Blutzucker in die Höhe treiben, wird er durch Unterfunktion herabgesetzt.

PORGES war 1910 wohl der erste, der bei dem M. Addisoni eine Hypoglykämie beschrieb. Alle späteren Nachuntersuchungen haben das bestätigt [vgl. aus den letzten Jahren MARKOVITZ sowie STANTON, JONES, MARBLE (1954)]. Besonders eindrucksvoll in dieser Richtung ist eine Beobachtung von RABINOWITSCH u. BARDEN, die einen Kranken im hypoglykämischen Koma verloren, wobei autoptisch ein vollständiger Ersatz des Nebennierenmarks durch lymphoides Gewebe gefunden wurde. In einem gleichfalls tödlich verlaufenen Falle von BRIGGS handelte es sich um schwerste Rindenatrophie.

Eine *hypophysäre Hypoglykämie* beschrieb zuerst J. WILDER (1930) bei 2 Fällen von Hypophyseninsuffizienz. Zahlreiche ähnliche Beobachtungen mit Blutzuckerwerten zum Teil bis zu 28 mg % herunter bei SIMMONDSscher Krankheit folgten. Besonders häufig scheinen sie bei dem sogenannten fetten oder mitigierten Typ (*Reye*) zu sein, manchmal in Anfällen. Auch hypothyreotische Züge können hin und wieder im Sinne einer polyglandulären Insuffizienz damit verknüpft sein (CURSCHMANN). LLOYD verlor einen Kranken im konvulsiven

Die ersten anatomischen Befunde beschrieb (1926) WARREN der aber seinerseits über den klinischen Befund nicht informiert war Es ist das große Verdienst von P WILDER u Mitarb von der Mayoklinik die entscheidende Brücke zwischen klinischen und pathologisch anatomischen Befunden geschlagen zu haben indem sie bei einem Kranken mit schwerster schließlich trotz ungeheurer Zuckermengen (bis 1 kg pro Tag) tödlich endender Hypoglykämie autoptisch als Ursache ein Inselcarcinom mit Lebermetastasen fanden Aus dem Pankreastumor konnten die genannten Kliniker große Mengen von Insulin gewinnen so daß die Zusammenhänge nach jeder Richtung hin klar waren

In der Folgezeit häuften sich die Beschreibungen ähnlicher Fälle besonders aus Amerika wo die Krankheit anscheinend viel häufiger vorkommt als bei uns in Deutschland wo KRAUSE HARNAPP u FRANK sie zuerst beschrieben FRANTZ konnte bis 1944 aus der Literatur 149 sichere Fälle CRAIN u THORN bis 1949 258 darunter 10% maligne dieser merkwürdigen Krankheit sammeln 106 davon waren gutartig 28 wahrscheinlich 15 sicher maligne Da SCHMITZ (unter LINDER) 1954 bereits 544 Fälle von Inseltumoren aus der Weltliteratur zusammenstellte und ESKELUND noch 2 weitere hinzufügte so durften im ganzen bisher wohl weit über 600 derartige Fälle beschrieben sein darunter bis 1947 52 allein aus der Mayo Clinic [LOPEZ KRUGER u DOCKERTY (1947)] *Männer und Frauen sind gleich* mäßig betroffen meistens im 4.—6 Lebensjahrzehnt 5 stammen aus der JOSLINschen Klinik (vgl MARBLE) In Deutschland waren es bis 1949 nur 47 darunter 2 Beobachtungen von KATSCH sowie je eine von BERNARD u DERRA SCHMIDT Auch in anderen europäischen Ländern sind die Zahlen niedrig

Ich selbst beobachtete 2 sichere und einen sehr wahrscheinlichen Fall die bisher nicht beschrieben wurden da sie keine neuen Züge des Krankheitsbildes boten

Dieses ist in seinen Grundzügen das gleiche ob es sich um einen gutartigen oder bösartigen Tumor handelt und entspricht durchaus dem beim hypoglykämischen Schock wie er bei therapeutischer Überdosierung von Insulin spontan oder beabsichtigt eintritt Nur bleibt es nicht bei *einem* Anfall sondern er wiederholt sich immer wieder oft an Stärke zunehmend

Merkwürdigerweise machen nicht alle Insulinome klinische Erscheinungen der Hypoglykämie So fanden WIPPLE u FRANTZ bei der systematischen Untersuchung von 4010 Bauchspeicheldrüsen 5 mal ein Adenom als Zufallsbefund Das gleiche gilt für das noch größere Sektionsmaterial der Mayoklinik wo LOPEZ KRUGER u DOCKERTY unter 10314 Sektionen 44 Adenome und 6 Carcinome d h in 0,5 der Fälle Insulinome feststellten von denen auch mehrere im Leben symptomlos verlaufen waren LINDER fand in der Weltliteratur bis 1953 im ganzen 138 Fälle von Inseltumoren ohne Hyperinsulinismus Meist sind die Tumoren dann relativ klein aber ganz vereinzelt sind auch etwas größere dazwischen so daß es den Anschein hat als ob die insulinproduzierende Potenz nicht immer die gleiche ist

Noch merkwürdiger sind die paradoxen *Kombinationen von Hyperinsulinismus mit D m* JOHN WEIL FALTA RATHERY u Mitarb sowie BRINK u SZYFMAN haben solche sehr seltenen Beobachtungen mitgeteilt Man sollte denken daß diese beiden antagonistischen Prozesse sich in ihrer Einwirkung auf den Blutzucker aufheben müßten Das Insulinom das anscheinend nicht gleichmäßig vermehrtes Insulin ins Blut abgibt verrät sich in solchen Fällen dadurch daß anfallsweise oder für etwas längere Zeiten auch ohne Insulininjektion von außen beim Diabetiker hypoglykämische Phasen auftreten In manchen Fällen vor allem bei Jugendlichen (FALTA) tritt der Hyperinsulinismus zuerst auf und wird dann durch einen neu hinzukommenden D m abgeschwächt

einher (GENZEL), meist ist allerdings, sofern überhaupt Störungen im Kh-Stoffwechsel vorliegen, das Gegenteil der Fall.

Auch *andere leichtere nervöse Störungen* wie Neurasthenie, Psychopathie, Migräne, Hyperventilationstetanie sowie Eklampsie können in seltenen Fällen Hypoglykämien, allerdings meist sehr geringfügiger Art, aufweisen [Lit. bei MEYTHALER u. EHRMANN (Z)].

Schließlich seien noch die sehr merkwürdigen rätselhaften Hypoglykämien bei Dystrophia musculorum progressiva erwähnt (CRUDDEN u. SARGENT, SENDRAIL u. PLANGERES, SCHIEMANN u. MASSINI) (Lit. bei MARBLE) erwähnt.

c) Exogen bedingte Hypoglykämien

Obwohl streng genommen diese Formen nicht in diesen Zusammenhang gehören, seien sie doch an dieser Stelle kurz erwähnt. Es handelt sich um die große Gruppe der medikamentös-toxischen Hypoglykämien (Lit. bei MEYTHALER u. EHRMANN sowie MARBLE). *Abgesehen von Insulin und Guanidinpräparaten* (Synthalin, Galegin usw.) gehören hierher fast sämtliche Vergiftungen, meist nach initialer Hyperglykämie. Vielfach ist es eine Sache der Dosierung, ob es bei letzter bleibt, oder ob sich, wie bei großen Mengen, eine Hypoglykämie anschließt. Die wichtigsten hier in Betracht kommenden Chemikalien und Drogen sind Phlorrhizin, Phosphor, Schwefel, Chlor, Tetrachlorkohlenstoff, Hydrazin, Morphium, Strychnin, Helvelasäure, Acetylcholin, Atropin, Ergotamin und fast sämtliche Schlafmittel in sehr hohen Dosen. Interessant ist, daß es auch nach Tb 1 neben hyper- auch zu hypoglykämischen Erscheinungen kommen kann. (Eigene Beobachtungen und Lit. bei WAGNER u. MESSERICH.) Selbst körpereigene Stoffe in sehr großen Mengen können bei intravenöser Injektion diesen Effekt haben. Ich nenne nur Secretin, Duodenin, Parahormon, Vitamin C. Selbst das Kochsalz gehört hierher.

Der Mechanismus der Wirkung ist in vielen Fällen noch nicht klar und höchst wahrscheinlich sehr verschieden, doch kann auf diese Fragen an dieser Stelle nicht näher eingegangen werden (vgl. dazu NEUMANNS *Darstellung der Toxikologie* im Hdb. für Innere Medizin, 4. Aufl., Bd. XI [Schlußband], im Druck).

d) Der primäre Hyperinsulinismus (Zuckermangelkrankheit)

Allen bisher beschriebenen Formen der Hypoglykämie ist gemeinsam, daß sie bei einem intakten Inselsystem sekundär von irgendwelchen anderweitigen Prozessen im Organismus ausgelöst werden. Außerdem kann aber der Inselapparat auch primär erkranken, sei es in Gestalt einer Hyperplasie oder eines Tumors, der sowohl benigne wie maligne sein kann. Auch besteht die Möglichkeit einer rein funktionell bedingten Insulinüberproduktion ohne nachweisbares histologisch-pathologisches Substrat.

α) Die perniziös organische Form des Hyperinsulinismus (Insulinom)

Es ist erstaunlich, daß diese *Krankheit mit ihrem typischen Befund* sowohl in klinischer wie in anatomischer Beziehung erst sehr spät beschrieben worden ist, obwohl nichts dafür spricht, daß es eine wirklich neue Krankheit ist. Vielmehr erwähnen schon ältere Lehrbücher der pathologischen Anatomie (z. B. von ASCHOFF) benigne und maligne Tumoren des Pankreas als sehr *seltene Befunde*.

Die erste klinische Darstellung stammt von HARRIS (1924), der das Syndrom „hyperinsulism" nannte, aber sein anatomisches Substrat nicht kannte. Dasselbe gilt für ähnliche Beobachtungen aus dem gleichen Jahre von CAMMIDGE u. JONAS.

In dem großen Krankengut von WIPPLE u FRANTZ mit 195 Fallen von Hyperinsulinismus befanden sich 15 Kranke mit vollkommen normalem Inselbefund Sieben davon mussen fur unsere Beobachtung wohl ausscheiden da 4mal doch eine Hypertrophie der Gesamtdruse vorlag und 3mal eine Pankreatitis die primar den dann sekundar bedingten Hyperinsulinismus ausloste

Es liegen auch vereinzelte Obduktionen vom sogenannten primaren funktionellen Hyperinsulinismus vor in denen nicht nur am Inselapparat ondern auch an den ubrigen Inkretdrusen und sonst im Korper nichts Pathologisches gefunden wurde so daß eine sekundare Form nach un eren heutigen Erkenntnissen aus geschlossen werden konnte

Auf jeden Fall ist diese Form des Hyperinsulinismus mit ausgesprochenen Hypoglykamien die ubrigens nie progredient zu sein pflegen extrem selten und erst die Zukunft kann die definitive Entscheidung bringen ob sie wirklich zu Recht besteht

f) Die Therapie der Spontanhyperglykamien

Fur den hier einzu chlagenden Weg ist entscheidend ob es sich um einen sekundar funktionellen oder primar organischen Hyperinsulinismus handelt Bei der ersteren Gruppe der wesentlich leichteren und harmlo eren kommt nur eine interne Therapie in Betracht bei der letzteren schließlich fast immer eine chirurgi che

aa) Die interne Therapie

Sie ist im Prinzip die gleiche wie bei der therapeutischen Überdosierung des Insulins d h al o im Anfalle *Glucose*darreichung in jeder Form und auf jedem Wege und in jeder notwendigen Menge bis zur Normalisierung des Blutzuckers eventuell mit Unterstutzung durch Adrenalin oder Hypophysin (0 5 bis 1 0 cm³)

In den anfall freien Zeiten ist eine eiweißreiche kohlenhydratarme und hinsichtlich des Fettes etwa normale *Kost* am besten in mehreren kleinen Mahlzeiten zu verabreichen um den Inselapparat moglichst zu schonen (CONN u CONN) denn die Kh sind ja der adaquate Reiz fur die Insulinproduktion und je weniger Kh die Kost enthalt um so geringer ist nach BEST u Mitarb der Insulingehalt der Bauchspeicheldruse

Eine etwas kohlenhydratreichere Kost kommt hochstens bei hepatogen bedingten Hypoglykamien in Betracht ist aber auch hier nicht unbedingt notwendig

Bei allen sekundar ausgelosten Formen ist naturlich die Hauptaufgabe die primar zugrundeliegenden Krankheiten zur Ausheilung zu bringen

Einen anderen Weg schlagt die *Inkrettherapie* ein Ihre Aufgabe i t es die kontrainsularen Faktoren zu verstarken Dazu eignen sich am besten die Schilddru enpraparate MARX HOLZGRAFE u BLECK u a [Lit bei MEYTHALER (1949)] sahen dabei ein zeitweises Schwinden der Anfälle wenn auch dabei die Nuchternwerte des Blutzuckers mei t nicht normali iert wurde

Sehr zweckmaßig sind auch Hypophysenpraparate So sahen GRAHAM u OAKLEY gunstige Einwirkungen von dem YOUNG chen Hypophysenvorderlappen Extrakt der in einer Ge amtmenge von 673 7 g injiziert wurde Selb t Hypophysentran plantationen sind von v BERGMANN KYLIN u a (Lit bei MARX) mit Erfolg durchgefuhrt worden Wie wirksam selb st bei einem echten spater mit Erfolg operierten Insulinom eine gesteigerte Hypophysentatigkeit sein kann zeigt eine intere sante Beobachtung von KATSCH in der eine derartige Kranke wahrend der Schwangerschaft ihre Anfälle verlor anscheinend wie KATSCH mit Recht vermutet infolge vermehrter Tatigkeit der Schwangerschaftshypophyse

eruieren was meist auch gelingt Je schwerer die hypoglykamischen Erscheinungen je starker der Anfallscharakter und je großer die zur Bekampfung notwendigen Zuckermengen um so mehr wachst die Wahrscheinlichkeit daß ein Insulinom vorliegt

So laßt sich doch in etwa 90% der Falle die richtige Diagnose stellen manchmal aber leider noch nicht im Anfang und das ist sehr bedauerlich da bei haufigen und langeren Anfallen von Hypoglykamien sich cerebrale Schaden entwickeln konnen die manchmal irreversibel sind so daß selbst nach gelungener Operation dauernde *Ausfallserscheinungen in der physischen oder psychischen Sphare* bestehen bleiben konnen

Daher hat man sich bemuht durch besondere Belastungen schon moglichst fruhzeitig die Diagnose zu stellen Dextrosebelastungskurven weisen zunachst einen normalen oder diabetischen Gipfelverlauf auf *Die Ausgangswerte werden nach* 3—4 Std meist wieder erreicht Wahrend aber bei Gesunden und Sekundarhypoglykamischen die Kurve entweder gar nicht oder nur ganz maßig absinkt und rasch wieder den Nuchternwert erreicht bleiben bei den Insulinomen die Zahlen tief oder sinken kontinuierlich noch weiter ab [Wipple u Mitarb Marble (Z) u a]

Noch zuverlassiger wenn auch gefahrlicher wegen der Komagefahr ist die intravenose Belastung mit 0 1 E pro Kilogramm Insulin (Luft) Der Blutzucker sinkt dann auf tiefe Werte von 30—40 mg % und weniger und steigt im Gegensatz zu den sekundaren Formen auch in den nachsten Stunden nicht wieder an oder erreicht jedenfalls in 3—4 Std noch nicht wieder die Ausgangswerte

Naturlich laßt sich auf diese Weise nicht entscheiden ob es sich um einen Inseltumor oder eine Pankreashypoplasie handelt doch ist das kein großes Ungluck da in jedem Falle die Indikation zum chirurgischen Eingriff gegeben ist

Die seltenen symptomlos verlaufenden Tumoren sind diagnostisch naturlich uberhaupt nicht zu fassen bedurfen aber auch keiner Behandlung

β) Die funktionelle Form des primaren Hyperinsulinismus

Gibt es außer dem bisher besprochenen primaren organischen Hyperinsulinismus auch eine funktionelle Form bei der weder Tumoren noch Hyperplasien des Inselsystems gefunden werden? Fruher wurde das von den meisten Autoren geleugnet aber aus den letzten Jahren liegen einige Beobachtungen vor die doch sehr fur die Existenz einer solchen Form sprechen Man hat sogar eine konstitutionelle Form der Hypoglykamie unterschieden besonders bei Vagotonikern Schroder beschrieb eine sonst ganz gesunde Studentin die nach 3tagiger Gemusefettkost schwerst hypoglykamisch wurde Ahnlich lagen die Verhaltnisse bei einem stark nervos belasteten Marineoffizier mit vagotonischer Einstellung von Dobe und in Beobachtungen von Erkelentz u Kuhn Ziegler Wilder Jansen Stenstrom u a Fast immer handelt es sich um nicht sehr stark ausgesprochene Symptome bei Vagotonikern oder sonst vegetativ Stigmatisierten Betroffen und oft Kinder Manchmal kann man schwanken ob solche Falle nicht in die Gruppe der sekundar nervos induzierten Formen gehoren vor allem dann wenn die Hypoglykamien nicht sehr schwer sind Manche solcher Kranken sind wegen Verdacht auf Insulinom operiert worden ohne daß sich am Inselapparat etwas Pathologisches fand Das gilt auch fur eine kurzlich mitgeteilte Beobachtung von John (Cleveland) bei einem 3jahrigen Jungen mit schweren hypoglykamischen Symptomen Da kein Tumor nachzuweisen war wurde eine Resektion der Halfte der Bauchspeicheldruse durchgefuhrt die bei gleichzeitiger fettreicher und relativ Kh armer Kost eine Heilung brachte die in einer anschließenden Beobachtungszeit von 2 Jahren bestehen blieb

Nach der neuesten Statistik von LINDER u SCHMITZ die auch uber 4 eigene Falle berichten wurden bis 1955 uber 300 Kranke operiert 90% wurden geheilt die Mortalitat betrug etwa 9%

Über die Ergebnisse mehr oder weniger weitgehender *Resektionen* der Bauchspeicheldruse bei Hyperplasien oder nicht auffindbarem Tumor liegen nur relativ wenige und widerspruchsvolle Mitteilungen vor DAVID stellte (1946) 18 Falle mit partieller Resektion zusammen Davon starben 4 und 8 zeigten nach der Operation keine Besserung des klinischen Bildes Gunstiger waren die Ergebnisse in 17 Fallen von subtotaler Resektion Von diesen wurden 12 gebessert und nur einer starb Dieser großere Eingriff bringt allerdings vermehrte Gefahren mit sich weil der Pankreasrest degenerieren kann so daß es dann zu einem D m kommen kann (BELL u BEST zit bei MANDL)

Über erfolgreiche Pankreasresektionen berichten auch LAINE u GINESTRE

In einzelnen erfolglos operierten Fallen ergab die Sektion das Vorhanden ein von uberfunktionierendem *aberrantem Pankreasgewebe* Da dies am Magendarmkanal oder seltener an der Gallenblase oder am Omentum bzw Mesenterium gelegen sein kann und gewohnlich keine großen Tumoren macht so ist es fast aussichtslos dies Gewebe bei der Probelaparatomie zu finden HOLMAN hat 5 E G SMITH einen derartigen Fall in dem sogar die Auffindung eines Plaques von Pankreasgewebe am Duodenum und eine erfolgreiche Exstirpation mit anschließender Heilung gelang beschrieben

Bei erfolgreicher Operation steigt vielfach sofort der Blutzucker an manchmal auf ubernormale Werte (300—400 mg) so daß Insulin in kleinen Mengen (10 bis 15 E) gegeben werden muß In anderen Fallen tritt der Erfolg erst allmahlich ein

Bei Inselcarcinomen hangt selbst wenn sie wegen der Hypoglykamie zunachst erfolgreich operiert werden das weitere Schicksal von der Metastasierung und der Moglichkeit ihrer Beseitigung ab

Überblickt man die Erfolge der operativen Therapie im ganzen so darf man in Anbetracht des furchtbaren sonst nicht zu beeinflussenden Leidens mit ihnen zufrieden sein zumal die Hoffnung besteht daß die Resultate mit der Zeit noch besser ausfallen

Literatur

I Zusammenfassende Darstellungen

BECKERT W Spontanhypoglykämen Med Klin 1949 4 4

CONN J W Diagnosis and treatment of spontaneous Hypoglycaemia J Amer Med Assoc 131 130 (194)

GRAFE F Die Spontanhypoglykämien und der Hyperinsulinismus Hdb d inn Med 4 Aufl Bd VII/2 S 337 (1955)

KATSCH G u M GULZOW Die Krankheiten der Bauchspeicheldrüse Hdb d inn Med 4 Aufl Bd IV 2 9 (1953)

LUFT P Spontaneous hypoglycaemia with special reference to the diagnosis of hyperinsulinism Acta med scand (Stockh) 1 4 65 (194)

MARBLE A Hyperinsulinismus in JOSLIN u Mitarb Treatment of Diabetes mellitus 8 ed Philadelphia Lea Febiger 1946 u 9 ed ebenda 19 2 — MEYTHALER, F u M. EHRMANN Über Spontanhyperglykämien Erg inn Med 54 110 (1938) — MEYTHALER, F Hypoglykämie Spontanhypoglykämie und Hyperinsulinismus. Ärztl. Forsch 3 149 (1949)

WILDER J Klinik und Therapie der Zuckermangelkrankheit Wien Leipzig und Bern Weidmann & Co 1936 — WILDER R M Clinical diabetes and Hyperinsulism Philadelphia Saunders 1940

II Einzelarbeiten

a) Endogene sekundare Hypoglykamien

BANSI H Das Hungerödem und verwandte Mangelkrankheiten Stuttgart Enke 1949 — BERNING H Die Dystrophie Stuttgart Thiem 1949 — BILLIG H E., and C A SPAUL-

Auch ACTH und Nebennierenrindenpräparate besonders das Cortison kommen in Betracht Beobachtungen in dieser Richtung sind mir allerdings bisher nicht bekannt Auch Parathyreoidin und A T 10 sind versucht worden

Von *Medikamenten im engeren Sinne* seien Belladonnapräparate vor allem Belladenal und Beruhigungsmittel wie Brom und kleine Luminaldosen Valamin Valaminetten Doriden Nodular usw zur Dämpfung des oft übererregten vegetativen Nervensystems ferner Herzexzitantien wie Coffein Sympatol Ephedrin und Effortil außerdem Vitamine (C u B) selbst Priscol und Pervitin genannt Sie kommen natürlich nur für leichte Fälle in Betracht und ihre Wirkung ist falls sie überhaupt eintritt in der Regel nur geringfügig

Schließlich sei noch ein sehr heroisches heute wohl kaum noch verwandtes Verfahren erwähnt nämlich eine *Behandlung mit Alloxan* Brunswig u Mitarb haben sie beim organischen Hyperinsulismus zuerst angewandt Bei Injektionen von 250—300 mg pro Kilogramm sahen sie in einigen Fällen erhebliche Besserungen und längere Pausen der Anfälle bei anderen Kranken blieb aber jeder Erfolg aus [Näheres bei Bailey u Marble (Z)] Neuere Beobachtungen bei Talbot sowie Conn u Mitarb Die Nebenerscheinungen dieser Therapie in Gestalt von Schüttelfrösten Übelkeit Erbrechen Anämie Ikterus selbst komatösen Zuständen in einem Falle sogar der Tod mit einem Blutzuckerabsturz bis auf 16 mg % können sehr übel sein und haben die Methode in Mißkredit gebracht Dazu kommt daß bei Autopsien die gewucherten Insulinzellen gar nicht geschädigt waren wohl aber in manchen Fällen die normalen Inselzellen (Conn u Mitarb)

Die großen Erfolge der chirurgischen Therapie haben diesem gefährlichen Verfahren wohl endgültig den Todesstoß versetzt

ββ) Chirurgische Therapie

Sobald eine sekundäre Hypoglykämie sich mit größter Wahrscheinlichkeit ausschließen läßt und ein primärer perniziöser Insulinismus angenommen werden muß ist die chirurgische Therapie die Behandlung der Wahl Sie muß möglichst frühzeitig eingeleitet werden ehe es zu irreparablen Schädigungen des Gehirns infolge der dauernden Hypoglykämien gekommen ist Aufgabe des Chirurgen ist durch Probelaparatomie das Pankreas völlig freizulegen das Insulinom aufzufinden und zu resezieren oder falls eine Hyperplasie der Drüse vorliegt diese teilweise zu resezieren

Bei negativem Ergebnis der Operation und bei Fortbestehen der schweren Hypoglykämien ist manchmal eine 2 Laparatomie mit erneutem eingehendem Abtasten des Pankreas und eventuell weiterer Resektion der Drüse notwendig

Howland Campbell u Mitarb waren 1929 anscheinend die ersten welche ein Insulinom das sich als ein malignes erwies mit Erfolg operierten In Deutschland war es Sauerbruch (1936) der einen von Harnapp richtig diagnostizierten Inseltumor zur Ausheilung brachte Bis 1949 konnten Leech u Noble aus der Weltliteratur 130 erfolgreich operierte Fälle zusammenstellen und um eine eigene Beobachtung vermehren Unter 160 Fällen von schwerer Hypoglykämie die Wipple 1942 aus der Weltliteratur zusammenstellte wurde in 136 ein Tumor gefunden davon in 107 Fällen bei der Operation In 103 Fällen war der Tumor benigne in 30 entweder sicher oder wahrscheinlich maligne Einmal handelte es sich um ein Hamatom 2mal brachte die histologische Untersuchung keine Klärung

Die Mortalität betrug nach Wipple u Frank (1944) bei 56 operierten Fällen 10 7% nach Mandl (1950) bei 107 Operationen 15% nach der Entlassung aus dem Krankenhaus starben noch weitere 8 Kranke unter denen 6 ein Carcinom hatten

Nach der neuesten Statistik von LINDER u SCHMITZ die auch über 4 eigene Fälle berichten wurden bis 195? über 300 Kranke operiert 90% wurden geheilt die Mortalität betrug etwa 9%

Über die Ergebnisse mehr oder weniger weitgehender *Resektionen* der Bauchspeicheldrüse bei Hyperplasien oder nicht auffindbarem Tumor liegen nur relativ wenige und widerspruchsvolle Mitteilungen vor DAVID stellte (1946) 18 Fälle mit partieller Resektion zusammen Davon starben 4 und 8 zeigten nach der Operation keine Besserung des klinischen Bildes Günstiger waren die Ergebnisse in 1? Fällen von subtotaler Resektion Von diesen wurden 12 gebessert und nur einer starb *Dieser größere Eingriff bringt allerdings vermehrte Gefahren mit sich* weil der Pankreasrest degenerieren kann so daß es dann zu einem D m kommen kann (BELL u BEST zit bei MANDL)

Über erfolgreiche Pankreasresektionen berichten auch LAINE u CINESTRI

In einzelnen erfolglos operierten Fällen ergab die Sektion das Vorhandensein von überfunktionierendem *aberrantem Pankreasgewebe* Da dies am Magendarmkanal oder seltener an der Gallenblase oder am Omentum bzw Mesenterium gelegen sein kann und gewöhnlich keine großen Tumoren macht so ist es fast aussichtslos dies Gewebe bei der Probelaparatomie zu finden HOLMAN hat 5 F G SMITH einen derartigen Fall in dem sogar die Auffindung eines Plaques von Pankreasgewebe am Duodenum und eine erfolgreiche Extirpation mit anschließender Heilung gelang beschrieben

Bei erfolgreicher Operation steigt vielfach sofort der Blutzucker an manchmal auf übernormale Werte (300—400 mg %) so daß Insulin in kleinen Mengen (10 bis 15 E) gegeben werden muß In anderen Fällen tritt der Erfolg erst allmählich ein

Bei Inselcarcinomen hängt selbst wenn sie wegen der Hypoglykämie zunächst erfolgreich operiert werden *das weitere Schicksal von der Metastasierung* und der Möglichkeit ihrer Beseitigung ab

Überblickt man die Erfolge der operativen Therapie im ganzen so darf man in Anbetracht des furchtbaren sonst nicht zu beeinflussenden Leidens mit ihnen zufrieden sein zumal die Hoffnung besteht daß die Resultate mit der Zeit noch besser ausfallen

Literatur

I Zusammenfassende Darstellungen

BECKERT W Spontanhypoglykämien Med Klin 194? 4 4

CONN J W Diagnosis and treatment of spontaneous Hypoglycaemia J Amer Med Assoc 134 130 (1947)

GRAFE F Die Spontanhypoglykämien und der Hyperinsulinismus Hdb d inn Med 4 Aufl Bd VII/2 S 337 (1955)

KATSCH G u M GULZOW Die Krankheiten der Bauchspeicheldrüse Hdb d inn Med 4 Aufl Bd IV/2 297 (1953)

LUFT R Spontaneous hypoglycaemia with special reference to the diagnosis of hyperinsulinism *Acta med scand (Stockh) 1 4 65 (1947)*

MARBLE A Hyperinsulinismus in JOSLIN u Mitarb Treatment of Diabetes mellitus 8 ed Philadelphia Lea Febiger 1946 u 9 ed ebenda 195? — MEYTHALER F u M EHRMANN Über Spontanhyperglykämien Erg inn Med 54 110 (1935) — MEYTHALER F Hypoglykämie Spontanhypoglykämie und Hyperinsulinismus Ärztl Forsch 3 144 (1949)

WILDER, J Klinik und Therapie der Zuckermangelkrankheit Wien Leipzig und Bern Weidmann & Co 1936 — WILDER, R M Clinical diabetes and Hyperinsulinism Philadelphia Saunders 1940

II Einzelarbeiten

a) Endogene sekundäre Hypoglykämien

BANSI H Das Hungerödem und verwandte Mangelkrankheiten Stuttgart Enke 1949 — BERNING H Die Dystrophie Stuttgart Thieme 1949 — BILLIG H E and C A SPAUL-

DING Industr Med 16 336 (1947) — BRIGGS Minnesota Med 17 527 (1934) — Amer J Digest Dis 3 436 (1937)
CAMMIDGE Lancet 1924 1277 — COLLER A P and JACKSON J Amer Med Assoc 113 128 (1939) — CRAWFORD Amer J Med Sci 181 496 (1931) — CURSCHMANN H Endocrine Erkrankungen Dresden und Leipzig Steinkopff 1927
FISCHLER E Physiologie u Pathologie der Leber Berlin Springer 1936
GENZEL Über den Blutzuckergehalt bei Psychosen Mschr Psychiatr 55 327 (1924) — GILBERT J A L and D M DUNLOP Brit Med J 330 (1947) — GONELLE and MARCHE Occup Med 1 48 (1946) — GORDON H and S Z LEVINE J Amer Med Assoc 85 08 (1925) — GRAFE E Der Diabetes mellitus als endokrine Regulationsstörung Referat auf dem 57 Congr f inn Med Bd 57 (1951) — Hippokrates 2 54 (1951) — GÜLZOW M Dtsch Arch klin Med 193 318 465 (1948)
HARRIS J Amer Med Assoc 83 729 (1921) — HILLINGER Jb Kinderheilk 80 1 (1914) — HOPKER W Der Einfluß der Kriegs und Nachkriegszeit auf den Diabetes mellitus Klin Wschr 1949 478
JOCHL Klin Wschr 1930 984 — JONAS Med Clin N Amer 8 149 (1924)
KNOPFELMACHER W Wien med Wschr 1921 1156
LABBÉ M Presse med 1932 885 — LASCH F Dtsch med Wschr 1940 903 — LLOYD Bull Johns Hopkins Hosp 451 (1929) — LEHMANN J Klin Wschr 1950 118
MARK R E Z Arbeitsphysiol 2 129 (1929) — MARKOVITZ M Metabol 3 218 (1954) — MARX H Dtsch med Wschr 1936 843 — MARX H u LAUBENTHAL Nervenarzt 4 592 (1931) — McGOVERN Endocrinology (Springfield Ill) 16 293 (1932) — MEYTHALER F u DROSTE Klin Wschr 1937 439 und 658 — MEYTHALER, F u FISCHER Dtsch med Wschr 1951 69 — MEYTHALER F u E KUHNLEIN Neurohormonale Kohlenhydratstoffwechsel Regulation der Leber und ihre Störungen Ärztl Forsch 5 H 6—8 (1951)
OBERDISSE K Kohlenhydratstoffwechsel bei organischen Erkrankungen im Sella Gebiet Dtsch Arch klin Med 198, 257 (1951)
PORGES O Z klin Med 69 341 (1910) — PORTIS S A Life situation emotions and hyperinsulinism J Amer Med Assoc 142 1281 (1950)
RABINOWICH and BARDEN J of Med Soc 184 494 (1932) — PATHERY E Bull Soc méd Hôp Paris 47 1978 (1931) — PAUSCH F Ärztl Wschr 1947 681
STENSTROM A Dtsch Arch klin Med 153 181 (1926) — STANTON E P W JONES jr and A MARBLE Arch Int Med 93 911 (1954)
WAGNER R u MESSERICH Dysfunktion im Zuckerstoffwechsel nach Tb 1 Dtsch med Wschr 1951 776 — WENDT H u P ARNOLD Dtsch med Wschr 1948 918 — WIDMARK E Biochem Z 156 454 (1925) — WILDER J Dtsch Z Nervenheilk 112 199 (1930)

b) Der primäre Hyperinsulinismus

ASCHOFF L Pathologische Anatomie 4 Aufl Bd 2 1074 Jena Fischer 1919
BAILEY C C Alloxandiabetes in JOSLIN u Mitarb Treatment of Diabetes 8 ed Lea and Febiger 1946 — BECKER W H BRUNS Beitr 1 9 291 (1950) — BERNHARD F Klin und Prax 153 (1947) — BEST CH CAMPBELL and HAIST J of Physiol 97 200 (1939) — BIELSCHOWSKI A Klin Wschr 1932 1492 — BRUNSWIG A Surg etc 9 554 (1941) — The surgery of the pancreatic tumors London 1942 — BRUNSWIG A and others J Amer Assoc 124 212 (1944) — BRINK J Z klin Med 127 488 (1934) — BUCHNER F Klin Wschr 1932 1484
CAMMIDGE Lancet 1924 1272 — CONN F and CONN J W Arch Int Med 68 8 6 (1941) — CONN J W D L HINERMAN and R W BUXTON Effects of alloxan upon human pancreas J Labor a Clin Med 32 347 (1947) — CRAGG Arch Int Med 60 88 (1937) — CRAIN E L and C W THORN Functioning pancreatic islet cell adenoma A review of the literatur and representation of two new differential test Medicine (Baltimore) 28 4 7 (1949)
DAVID V C A Ann Surg 123 836 (1946) — DEBRA E u C SCHMIDT Dtsch med Wschr 1948 274 — DOVE Bull Soc med Hop Paris III ser 50 53 (1934) — DUBREUIL G C r 1 Assoc des Anatomistes Basel (1938)
ERCKELENTZ Munch med Wschr 1934 5 0 — ESKELUND V Acta path scand (Copenh) 33 113 (1953)
FALTA W Die Zuckerkrankheit 3 Aufl Berlin und Wien Urban & Schwarzenberg 1944 — FRANK E Dtsch Arch klin Med 1 1 175 (1931) — FRANTZ Ann Surg 119 8 4 (1944)
GRAHAM G and W G OAKLEY The treatment of spontaneous hypoglycaemia due to hyperplasia of the islets of Langerhans Quart J Med (new Ser) 19 21 (1950) — GREIF St u E MORO Reaktionshypoglykämie Munch med Wschr 1951 1161
HARNAPP G O Dtsch med Wschr 1936 840 — HARRIS J Amer med Assoc 83 7 9 (1924) — HEINE J u A MULLER Dtsch Arch klin Med 194 632 (1949) — HOLMAN E Surg Clin Amer 13 71 (1933) — HOWLAND CAMPBELL and ROBINSON J Amer Med Assoc 93 674 (1929)

JOHN H J J Amer Med A soc 1708 (1931) — JOHN H J Medical treatm nt of hyperinsulini m with report of a case Ohio State Med J 46 446 (1930) — JONAS Med Clin N Amer 8 149 (1924)
KÄMMERER H u H MICHEL Arztl Fortb 1 1 (1947) — KATSCH G Dtsch med Wschr 1948 271 — KATSCH G u A K FOCKEN Z klin Med 133 438 (1935) — KRAUSE H Klin Wschr 1930 2346 KUHN E M chr Psychiatr 93 83 (1936)
LAIDLOW Amer J Path 14 125 (1938) — LAINE E et P J GINESTRE Mem Acad Chir 3 240 (1947) — LEECH CH H and G E NOBLE Hyperinsulini m caused by islets cell adenoma review of the literatur An report of a succe sful surgical case Ohio State Med J 45 707 (1949) — LINDER F u W SCHMITZ Ärztl Wschr 195 1 — LOPEZ KRUGER and DOCKERTY Surgery (St Loui) 85 49 (1947)
MANDL F Der Hyperinsulini mus und eine chirurgi che Behandlung in BOLLFFS Diabetes mellitus S 696 Wien und Innsbruck Urban & Schwarzenberg 19 0 — MARX H Innere Sekretion H lb nn M d 3 Aufl VI 40 (1941) —MAYEENER Lancet 1945 206 — MEYTHALER F u E KÜHNLEIN Dtsch m d Wschr 1933 437 und 495 — MLADY P Üb r die We hselbeziehungen zwi chen Hypoph e und d m Inselorgan Klin Med (Wien) 5 296 (19 0)
OGILVIE Quart J Med 6 287 (1937) —O LEARY and WOMACK Arch of Path 1 91 (1934)
PHILIPPS A W J Amer Med Assoc 96 (1931) — PATHERY E u Mitarb Bull Acad Med Pari 111 III 38 (1934)
SMITH F G J Am r Med Assoc 118 454 (194) — SZYFMANN Arch des Mal Appar digest 25 571 (1935) — SCHMITZ W Üb r Inselzellentumoren Inauguraldiss freie Univer ität Berlin (19 4) — STENSTROM N No d med Tidskr 190 (1936)
TALBOT zit bei C C BAILEY S 181 — TERBRÜGGEN A Beitr path Anat 88 37 (1931) Klin Wschr 194 310 Virchows Ar h 315 407 (1948)
WARREN S Amer J Path 9 335 (1926) — WEIL C K Internat Clin 4 ser 42 (1939) — WILDER C F ALLAN POWER and ROBERTSON J Amer Med Assoc 89 348 (19 7) — WHIPPLE A O Surg 16 89 (1944) — WHIPPLE BAUMAN and HAMLIN Amer J Med Soc 201 6 9 (1941) WHIPPLE A O and FRANTZ Ann Surg 101 1299 (193)
ZIEGLER E Schweiz med Wschr 1937 398

7 Glykogenspeicherkrankheit (Glykogenose, VON GIERCKE Krankheit)

Die 3 Krankheit des Kohlenhydratstoffwechsels ist die Glykogenspeicherkrankheit oder Glykogenosis Sie ist von allen 3 die seltenste und die rätselhafteste Während die beiden bisher besprochenen primär oder sekundär Erkrankungen des Inselsystems der Bauchspeicheldrüse sind ist die Glykogenose in der Leber in den Nieren im Herzen und in anderen Organen lokalisiert während Veränderungen am Inselapparat in der Regel fehlen

a) Vorkommen und Erblichkeitsverhältnisse

1929 wurde die vielfach nach ihm benannte Krankheit von EDGAR VON GIERCKE entdeckt Er bezeichnete sie als Hepato Nephromegalia glycogenica Später wurde sie meist Glykogenspeicherkrankheit oder Glykogenose (Gl) genannt die französische Klinik spricht von einer Hepatomegalie polycorique

BEUMER (7) definierte sie 1938 in seinem großen Referat etwas ausführlich und im ganzen zutreffend als eine angeborene öfters familiär von bestimmbaren oder rassischen Einflüssen unabhängige mit charakteristischen Wachstumsstörungen verbundene Stoffwechselanomalie deren Eigentümlichkeit darin liegt daß trotz gewaltiger aufgespeicherter Glykogenvorräte infolge mangelnder Glykogenolyse der Stoffwechsel im Zeichen chronischen Zuckermangels steht

An dieser Definition wäre heute nur zu ändern daß die Krankheit anscheinend immer erblich ist und daß die jüdische Rasse nach neuen Untersuchungen von ABRAHAMSON u KURTZ doch vermehrt betroffen ist Die Bevorzugung eines Geschlechtes besteht nicht Moderner weil auch die Pathogenese mit umfassend ist die Definition von ZELLWEGE (Z) Glykogenose ist eine Thesaurismose bei welcher Glykogen von normaler oder abnormaler Struktur in verschiedenen von Fall zu Fall wechselnden Organen aufgestapelt wird und wo in der Regel eines

der am Glykogenauf und abbau beteiligten Enzyme ganz oder teilweise fehlt ZELLWEGER unterscheidet ähnlich wie früher CREVELD 4 Formen Leberglykogenose Typ I VON GIERCKEsche Krankheit 2 Leberglykogenose *Typ II* cirrhotische Form 3 Herzmuskelglykogenose POMPÉsche Form 4 Neuromuskuläre Glykogenose

Die Krankheit ist ausgesprochen selten wenn auch nicht so selten wie man früher annahm Bis 1939 waren 59 Fälle bekannt [MASON (Z)] 46 weitere Fälle darunter allein 21 von HANHART aus der Schweiz konnte ich in meinem Handbuchartikel bis 1948 (Lit dort) zusammenstellen Weitere Aufführung in der kleinen Monographie von DEBRÉ

Seitdem sind noch Beobachtungen von CHIEFFI u NASSI (1949) WACHSTEIN (1947) BARTA u LASZLO (1948) R WAGNER (1948) ESSELBORN DAVIS HAMBLEN (1950) CLEMENT GODMAN BRIEL (1950) und GATTARI (1950) erschienen so daß die Gesamtzahl der beschriebenen Kranken Ende 1955 etwa 150 betragen haben dürfte Neueste Zusammenstellungen mit eigenen Beobachtungen finden sich bei ZAKON u Mitarb (1953) KOULISCHER u PICKERING (1956) sowie SCHULMAN u SATURE mit neuen eigenen Fällen letztere mit 3 Fällen bei Neugeborenen Manche ausgeheilte Fälle mit vorwiegender oder isolierter Herzbeteiligung sind gewiß unerkannt geblieben

Es ist erstaunlich daß diese Krankheit mit ihren handgreiflichen anatomischen und histologischen Befunden besonders an der Leber erst 1929 entdeckt wurde Klinische Beobachtungen gehen allerdings vielleicht schon bis 1901 (LEREBOULLET) zurück

Die *Erblichkeitsfrage* ist von HANHART (1946) bei sämtlichen 21 von ihm gefundenen derartigen Kranken in der Schweiz auf das Genaueste untersucht worden Er fand in jedem Falle Vererbung und zwar in einfach recessiver Form ähnlich wie beim Diabetes mellitus der mehrfach in der gleichen Sippe erscheint HANHART nimmt an daß ein und derselbe meist nur zur Zuckerkrankheit führende krankhaft mutierte Erbfaktor in einem noch zu bestimmenden besonderen Genmilieu zugleich eine Glykogenose oder auch nur eine solche bedingen kann weil sich seine Wirkung auf ein übergeordnetes nicht nur die Assimilation sondern auch die Dissimilation des Glykogens kontrollierendes ins *Zwischenhirn zu lokalisierendes* Regulationszentrum bezieht

Gehäuftes Vorkommen ist z T neben D m auch von anderen Beobachtern beschrieben worden *So fanden* ABRAHAMSON u KURTZ *in einer jüdischen Familie* von 6 Kindern 4 an Glykogenose erkrankt Alle 4 starben an interkurrenten Infekten

Gleichzeitiges Zusammentreffen von Glykogenose und D m beim gleichen Individuum ist anscheinend bisher nur 2mal mit Sicherheit beobachtet und zwar von WERNER sowie BARTA u LASZLO In beiden Fällen fanden sich neben der Hepatomegalie Strukturveränderungen an innersekretorischen Drüsen besonders im Hypophysenvorderlappen gliose Restknötchen im Tuber cinereum und Nucl paraventricularis Beide Autoren nahmen eine entscheidende Bedeutung des Hypophysenzwischenhirnsystems für die Entwicklung der Gl an

Möglicherweise gehören auch je 1 Beobachtung von GJURIC STETSON OHLER und JOSLIN BAILEY (Fall 6884) hierher

Einen Übergang von Gl in echten D m zeigten die berühmten Fälle von WAGNER u PARNASS sowie von WAGNER (Fall SIEGL)

b) Pathologische Anatomie

Die pathologisch anatomischen Befunde bei der Gl sind außerordentlich gestaltenreich

In der ersten klassischen Beobachtung 1929 von E VON GIERCKE bei einem 8jahrigen Madchen betrug das Gewicht der Leber das Dreifache das der Nieren das Doppelte der Norm

Histologisch fanden sich enorme Glykogenmengen im Protoplasma der Leber zellen in den Epithelien der Hauptstucke und Schleifen der Nierenkanalchen und in geringerer Menge auch in den Glomeruli wahrend alle ubrigen Organe farberisch glykogenfrei waren

In einer zweiten Beobachtung von E VON GIERCKE (1937) bei einem 14jahrigen Madchen das an Meningitis starb war nur die Leber (2750 g Gewicht) vom Krankheitsprozeß ergriffen

SIEGMUND (Z) hat in seinem großen ausgezeichneten Referat 1938 in Stuttgart gestutzt auf 14 Falle darunter 2 eigene die anatomischen Befunde in 5 Gruppen eingeteilt die auch heute noch zu Recht bestehen wenn ihnen auch noch eine neue hinzugefugt werden muß

In der 1 Gruppe ist die Gl lokalisiert auf Leber und Nieren In der 2 sind außer der Leber Herzmuskel Skeletmuskulatur Magenschleimhaut (?) Pankreas Nebennieren und Gehirn betroffen wobei die Nieren normal oder auch befallen sein konnen In der 3 Gruppe ist das Herz fast isoliert erkrankt wahrend die Leber kaum oder gar nicht betroffen war CLEMENT GODMAN konnten bis 1950 nur 20 Falle dieses seltenen Typus ausfindig machen Bei der histologischen Untersuchung stellen sich die Herzmuskelfasern als breite Schlauche mit zentralem Hohlraum aber deutlicher Querstreifung dar Das Sarcolem ist vollgestopft mit kleinen und großen Glykogentropfen Zum Teil sind diese Falle als diffuse Rhabdomyome des Herzens schon fruher beschrieben [PAULI u SIEGMUND 1925 Lit bei SIEGMUND (7)] Betroffen sind vor allem Sauglinge im ersten Lebensjahre Die klinische Diagnose lautet meist kongenitale idiopathische Herzhypertrophie

In der 4 Gruppe hat der Krankheitsprozeß außer der Skeletmuskulatur und dem Herzen die Zunge die glatte Muskulatur von Gefaßen und Magendarmkanal die Alveolarsepten der Lungen und die Reticulumzellen der Milz mit Glykogen einlagerungen ergriffen

Die 5 etwas vielgestaltige Gruppe umfaßt vor allem Veranderungen bei Foten in denen eine starke Hyperplasie des Inselsystems z T mit Hyperinsulinismus im Vordergrund steht

Es scheint mir notwendig noch eine 6 Gruppe anzufugen die vor allem durch Befunde am Zentralnervensystem charakterisiert ist So fand UNSHELM Wucherungen oder Degenerationen an Gehirn und Ruckenmarkzellen GÜNTHER (1939) Hohlraume mit Kernverdrangung und Schwund der NISSL Schollen in den Vorderhirnganglien zellen und AUERBACHschen Plexus WERNER (1943) gliose Restknotchen im Tuber cinereum *und im Nucl paraventricularis* SCHNEIDER *Veranderungen von Gang*lienzellen und Neuroglia an den verschiedensten Stellen des Zentralnervensystems

Diese Befunde sind darum wichtig weil sie als Stutze einer zentralnervosen Genese der Gl verwandt werden

Fur eine diencephal hypophysare Genese ließen sich auch Beobachtungen von ZIEGLER uber Kombinationen mit Zwergwuchs ferner solche mit Mongolismus Cretinismus und Amyotonia congenita von CLEMENT GODMAN sowie die autoptischen Veranderungen im Hypophysenvorderlappen in dem Falle von BARTA u LASZLO der auch diabetische Zuge aufwies verwenden Funktionale Storungen der Hypophysen und Zwischenhirnfunktionen ohne anatomischen Befund sind auch in mehreren anderen Fallen (Lit bei SIEGMUND) beschrieben worden

Die Beurteilung aller dieser Befunde ist allerdings außerordentlich schwierig da sich kaum entscheiden laßt was Ursache was *Folge und was zufalliges Zu*sammentreffen hinsichtlich der Gl ist

Das gleiche gilt für hin und wieder beobachtete endokrine Veränderungen an Schilddrüse (Fall HERTZ, JECKELN, WOLFF) sowie Nebennieren (Atrophie und Hypoplasie des Markteils), wie sie v. GIERCKE, KIMMELSTIEL, SIEGMUND u. a. (Lit. bei SIEGMUND) beschrieben haben. Ja, man kann so weit gehen zu behaupten, daß es fast kein Organ im Körper gibt, das nicht in dem einen oder anderen Falle von Gl. verändert gefunden wurde. Diese Tatsache macht es verständlich, daß es außerordentlich schwierig, wenn nicht bisher unmöglich ist, von pathologisch-anatomischer Seite her Einblick in die Pathogenese der Krankheit zu gewinnen.

Schließlich sei noch erwähnt, daß in nahezu allen Fällen mehr oder weniger starke Wachstumsstörungen mit verminderter Körpergröße, verzögerter Knochenreifung und Neigung zu Porose beim ausgebildeten Kinde vorliegen. HERTZ hat sich vor allem mit der Analyse dieser Veränderungen eingehend befaßt. Auch hier muß die Frage offen bleiben, ob es sich um die Folgen des Kohlenhydratmangels infolge der Unfähigkeit, das Angebot zu verwerten, einer hypophysären Unterfunktion oder noch unbekannter Faktoren handelt.

c) Chemische und pathologische Physiologie und Pathogenese

Die Ausführungen des letzten Abschnittes haben gezeigt, daß die pathologische Anatomie wegen der Vielseitigkeit ihrer Befunde nur relativ wenig zur Lösung des Rätsels der Gl. beizutragen vermag. Sie verschafft im wesentlichen nur Einblicke in die Folgen und Begleiterscheinungen dieses merkwürdigen Leidens. Zugrunde liegen zweifellos sehr schwere Störungen des Kh.-Stoffwechsels, die nur die Chemie zu analysieren und zu deuten vermag. Gestört scheint in erster Linie der Abbau des Glykogens. Diese Ansicht hatte schon der ausgezeichnete chemische Mitarbeiter von v. GIERCKE, der leider so früh verstorbene SCHÖNHEIMER 1929 geäußert, und sie ist seitdem allgemein akzeptiert. JUNKERSDORF dachte zuerst an eine einfache Steigerung physiologischer Verhältnisse, da er bei seinen Kh.-Mastversuchen bei Tieren nicht nur eine enorme Anreicherung der Leber mit schwer abbaufähigem Glykogen, sondern auch eine Hypoglykämie und sekundäre Erschöpfung der Adrenalinproduktion erzielen konnte, aber eine allgemeine Glykogenose konnte er nicht erzeugen. Auch sonst ist das bisher niemandem auf irgendeinem anderen Wege gelungen.

SCHÖNHEIMER sah zwei Erklärungsmöglichkeiten für die Störungen des Glykogenabbaus: entweder liegt ein Polysaccharid vor, das mit Glykogen nicht identisch ist und daher nicht abgebaut werden kann — oder es handelt sich um eine Störung des fermentativen Glykogenabbaues. Für letzteres sprach die zuerst von ihm festgestellte wichtige Tatsache, daß selbst nach 6tägigem Autolyseversuch der Glykogengehalt der Leber unverändert blieb, während die normale Glykogenolyse der Leber bereits in wenigen Stunden sich vollzieht.

Die späteren Untersuchungen von CORI u. a. haben diese 2 Alternativen bestätigt.

Die nächste Frage lautet: Warum kann das Glykogen bei der Glykogenose nicht abgebaut werden? Daß es kein pathologisches Glykogen ist, wurde durch die Tatsache bewiesen, daß zugesetzte normale Leber das Glykogen der Glykogenose in annähernd normaler Weise zerlegt.

Die weitere, schon von SCHÖNHEIMER u. v. GIERCKE gemachte Annahme war, daß die Leber der Glykogenosekranken über kein glykogenspaltendes Ferment verfügt. In diesem Sinne faßte v. GIERKE die Glykogenose als eine An- bzw. Hypocymatose dysontogenetischer Natur im Sinne einer Persistenz fetaler Verhältnisse auf.

Diastaseuntersuchungen brachten aber die Hypothese, daß es sich um einen Diastasemangel handelt, weitgehend zu Fall, denn UNSHELM, v. CREVELD u. a. fanden im Harne, die gleichen Autoren sowie BEUMER u. LOESCHCKE im Blute, UNSHELM auch in der erkrankten Leber selbst ausreichende Mengen von Diastase

Warum konnen trotz vorhandener spezifischer diastatischer Fermente die erkrankten Organe ihr gespeichertes Glykogen nicht abbauen? Es handelt sich ja nicht nur um die Leber sondern um fast alle von der Krankheit betrof fenen Organe Daruber kann kein Zweifel bestehen da der Organismus dieser Kranken die Zeichen schwersten Zuckermangels aufweist der sich vor allem in der starken Hypoglykamie und Ketonurie außert

Fur das Ausbleiben der Glykogenolyse trotz vorhandener Diastase kommen zwei Moglichkeiten in Betracht die vor allem von SIEGMUND (Z) weitgehend diskutiert wurden

1 Das Glykogen des Glykogenosekranken ist chemisch oder physiochemisch bzw strukturell anders als das normale und daher fur die vorhandene Diastase nicht angreifbar oder 2 das diastatische Ferment besitzt nicht das zu einer Wirksamkeit optimale physikalische oder physikochemische Milieu oder all gemeiner ausgedruckt es ist im Angriff auf das Substrat irgendwie behindert

Die erste Moglichkeit ist auß rordentlich unwahrscheinlich Chemisch ver schiedene Glykog ne sind bisher nicht nachgewiesen worden und werden meist geleugnet so von PRINGSHEIM Auch tierische und pflanzliche Starke sind wahrscheinlich identisch da sie Phosphorsaure in der gleichen esterartigen Bindung enthalten und gleiche Rontgendiagramme ergeben Allerdings be hauptete fruher OPPENHEIMER daß die Produkte des fermentativen Abbaues verschieden sind je nachdem ob sie vom Menschen Hund Kaninchen oder der Hefe stammen Auch MACLEOD nahm 2 verschiedene Arten an Es konnten auch die Hexoseformen die zum Abbau benutzt werden und beim Abbau wieder entstehen verschieden in ihrer Reaktionsfahigkeit sein SCHONHEIMER fand jedoch bei dem aus dem ersten Falle von E v GIERCKE isolierten Leberglykogen die nor male spezifische Drehung von $[\alpha]_D = +189{,}6\%$ bei einem Aschegehalt von 0,2% Die Hydrolyse mit Schwefelsaure ergab reine Glucose Daß Zusatz von normaler Leber das Glykogen der Glykogenose in normaler Weise spaltet wurde schon erwahnt

UNSHELM erhielt bei gleicher Versuchsanordnung in 4 Tagen selbst bei Eis schranktemperatur eine Hydrolyse von fast $^2/_3$ des vorhandenen Glykogens KIMMELSTIEL allerdings nur 2,0% Glucose weniger als bei kauflichem oder Hunde glykogen Bei hydrolyti cher Saurespaltung waren die erhaltenen Zuckermengen gleich so daß die Annahme von KIMMELSTIEL daß bei dem Glykogen der Glyko genose eine abwegige Polymerisation vorliegt und darin das Wes n der Krank heit beruhe nicht genug nd gestutzt ist Dagegen spricht auch daß CHRO METZKA b i der Untersuchung des Glykog ns bei einem Falle von SIEGMUND keine Unterschiede im Abbau zwischen Glykogen der erkrankten und einer normalen Leber bzw kauflichem Glykogen auffinden konnte

SIEGMUND hat auch an die Moglichkeit einer abnorm festen Bindung des Glykogenose Glykogens an Proteine oder son tige Tragersubstanzen des Zell protoplasmas gedacht in Analogie zu den GABBEschen Untersuchungen uber das Blutglykogen das auch nicht durch die Blutdiastase abgebaut wird Auch UNSHELM hat eine solche Moglichkeit erwogen Um sie zu prufen stellte SIEG MUND Verdauungsversuche mit Trypsin (GRÜBLER) an Nach 3 Tagen war bei 50 C das Glykogen der Glykogenoseleber bis auf Spuren verschwunden aber leider hatten alle verwandten Trypsinpraparate eine so starke diastatische Wirkung daß die Glykogenspaltung auf dieses Ferment und nicht auf trypti che Wirkung zuruckzufuhren ist Versuche mit diastasefreiem Trypsin das sich nach WILLSTATTER wohl muhsam herstellen laßt stehen bisher m W noch aus Auch am Diastasemangel in der erkrankten Leber kann es nicht liegen denn diese Leb r vermag kaufliches Glykogen in normaler Weise aufzuspalten

Insulinempfindlichkeit der Gl.-Kranken außerordentlich groß ist und komatöse Zustände eintreten können.

Im allgemeinen muß man allerdings sagen, daß trotz abnorm niedriger Blutzuckerwerte die klinischen Erscheinungen der Hypoglykämie oft unverhältnismäßig gering sind oder sogar fehlen können. Schwere Bewußtseinsstörungen mit epileptischen Anfällen sind große Seltenheiten.

Es scheint, daß ähnlich wie beim primären Hyperinsulinismus eine gewisse Anpassung des Organismus sich einstellt, vielleicht durch vermehrte Adrenalinproduktion.

Die *Ketose* ist meist gering, kann aber in sehr seltenen Fällen (vgl. z. B. LOESCHCKE) sich zu einem tödlichen Koma *steigern. In den Morgenstunden* ist sie meist am stärksten ausgesprochen und zeigt manchmal unabhängig von der Ernährung einen gewissen, vielleicht von der Leber abhängigen Tagesrhythmus, wie FORSGREN u. MOLLERSTRÖM ihn für den Blutzucker beschrieben haben. Adrenalinbelastung erhöht wie beim Diabetiker die Ketose, was wie dort mit den minimalen Glykosevorräten und der Notwendigkeit vermehrter Fettverbrennung zusammenhängt [BEUMER (Z)].

Bei den meisten Gl.-Kranken besteht eine deutliche *Hyperlipämie und Hyperlipoidämie*, die manchmal ein Mehrfaches der normalen Werte erreichen kann. Auch die Verdauungs- bzw. Fettbelastungslipämie zeigt eine veränderte Kurve, indem sie stärker ansteigt und langsamer abfällt als beim Gesunden. Man muß das wohl als Ausdruck einer sekundären Veränderung auch des Fettstoffwechsels auffassen, für die ja schließlich auch die Ketonurie spricht.

Auch Schilddrüsendarreichung führte in dem Falle von WAGNER-PARNAS zu einem Anstieg des Blutfettes. Hier bestand auch gleichzeitig eine sonst anscheinend nie beobachtete Lipurie und Steatorrhoe, die sehr schwer zu deuten ist (Diskussionen bei BIEDL, PARNAS, WAGNER und GRAFE).

Der *Eiweißumsatz* weist bei der Gl.-K. keine Störungen auf, anscheinend weder quantitativ noch qualitativ. Untersuchungen über die Abnutzungsquote liegen bisher nicht vor, lassen sich wegen des großen Zuckermangels auch kaum exakt durchführen. Nach HERTZ können die Kreatin-Kreatininwerte manchmal erhöht sein. Der *Grundumsatz* scheint nach den wenigen Untersuchungen von WAGNER-PARNAS und von VAN CREVELD u. a. normal zu sein. Auf Zuckerzufuhr steigt der RQ an, wenn auch manchmal verspätet und weniger stark als in der Norm. Die von WAGNER-PARNAS beschriebenen Erhöhungen über 1,0, die für eine Fettbildung aus Zucker sprechen würden, sind von CREVELD wohl mit Recht bestritten worden.

Der *anorganische Stoffwechsel* hat bisher noch keine systematische Bearbeitung gefunden. Verzögerung von Wasser- und Harnstoffausscheidung kommen anscheinend vereinzelt vor (WAGNER-PARNAS), sind aber nicht die Regel (HERTZ). Schließlich sei noch erwähnt, daß die Werte für Ca und P im Blute normal sind (LOESCHCKE).

Die *Prognose* ist im allgemeinen schlecht, bessert sich aber mit zunehmendem Alter [ESSELBORN u. Mitarb. (1950)]. Hinsichtlich der *Therapie* sei meine Darstellung im Hdb. inn. Med. (Z) (1955) und die Zusammenfassung von ZELLWEGER (Z) (1956) verwiesen. Überzeugende Erfolge hat sie nicht aufzuweisen.

Literatur

I. Zusammenfassende Darstellungen

BECKMANN, K.: Die Speicherkrankheit. Hdb. d. inn. Med. 4. Aufl. Bd. III/2, S. 913 (1953). — BEUMER, H.: Glykogenspeicherkrankheit. Klinisches Referat auf der 14. Tag. der Ges. f. Verd. u. Stoffwechselkrankh. Sept. 1938. Verh. S. 188. Leipzig: Thieme 1949.

DEBRÉ P Poly cor es Far s Gaston Do n 1948
(RAFE E D e Glykogenspe cherkrankhe t Hdb der inn Med 4 Aufl Bd VII/2 S 3 u 3 1 (1955)
MASON E Glycogen d ease n Duncans D s a s of metabol sm — ° ed p 600 Phila d lph a and London Saunders 194
S EGMUND H Glykogenspe cherkrankhe t Patholo isches Referat auf der 14 Tag der Ges f Verd und Stoffwkr Sept 1938 Verl S 150 Le pzig Th eme 1939
STROEBE F D e Glyko enspe cherkrankhe t Hdb d inn Med 3 Aufl III_2 1300 (1938)
WAGNER P D e Glykogenspe cherkrankhe t Er nn Med 53 60 (193)
ZELLWEGER H Gl kogen pe herkrankhe ten Dtsch med Wschr 1956 1907 (58 Z tate)

II E n elarbe ten

ABRAHAMSON H and L KURTZ Familial glycogen d sease Amer J D s Childr 2 510 (1946)
BARTA L and J LASZLO Glycogenosis a sociated with Diabetes mellitus Pediatr La cet 4 1°7 (1948) — BEUMER H u A LOESCHCKE Mun h med Wschr 1933 377 — B EDL A Innere Sekret on Aufl Bd I S °4 Berl n und W en Urban & S hwarzenberg 1913 BRIDGE E M and L E HOLT J of Pediatr 99 (194)
CHIEFFI A and L NASSI A t on of e her and a oholb nzone extracts from the thymus on children w th normal and patholo metabo sm of glycogen P v Cl n p d atr 43 0 (1945) CRO ETZKA t be S EGMUND (°) — CLEMENT D H and C C GODD AN Glycogendisease re embl ng mon ol sm cre nism and amyotonia congenitas Case report and rev w of l eratur J of Pediatr 36 11 (19 0) — CORI G T Ö terr Z Kinderheilk 10 38 (1954) CORI G T Il of b ol Chem 199 661 (19 2) 858 COR G T Harvey Lectures 48 14 (195°) CORI G T and SCHUL AN I L Ped atr 14 646 (1954) — CREVELD S VAN Z Kind rheilk 9 (193) — Ne lerl T jds hr Gene sk 1933 4659 — Ar h D Childr 9 9 (1934)
ELLIS R W B and W W PAYNE Quart J Med N s o 0 (1936) — ESSELBORN V M C D DA IS and C D HAMBLEN Effe t of the menarche in a pubescent girl w h a sy drome resembling glycogen d sease J Clin Endocrin 10 339 (19 0)
FASOLD H Z exper Med J 63 (1933) FOSSGREN Dtsch med W hr 1938 754
GABBE E Verl physik med Ges Wurzburg (19°7) — GATTARI M and H S MORETTI C ercke d sease Pre se méd ar nt 1949 958 G ERCKE F Hepato Nephrom gal a g ycogenica (Glykogenspe herkrankhe t der Leber und N eren) Be tr path Anat 8 497 (13 9) 99 369 (1937) GOETTCHE O Mschr K nderhe lk 3 50 (19 7) GJURIC zit be BR EN SCHLECHER and PEPSONS Arch Int Med 59 685 (1937) GUNTHER R Ein Be trag zur Kenntnis d r Glyko enspe herkrankhe t Virchows Arch 304 87 (1939)
HALBERTSMA T Z Kin lerl eilk 53 9 193) HANHART E Über die Erbbedingt he t der Glykogenosen und deren Bez ehung n zum Diabete mell tus Schweiz med Wscl r 194 163 HERTZ W Spe herkrankhe ten m Kind salter Arch K nderheilk 104 106 (193) — HERTZ W u E JECKELN Glyko enspe cherkrankhe t m t dem klin Bilde des Myxodems Z Kinderheilk 58 247 (1936)
JOSLIN E P u M tarb Treatment of Diabetes mellitus 8ed S 0 375 u 148 Philadel phia Lea and Feb er 1946 JUNKERSDORF P Glyko nspe h rung und Glykogenspe cher krankhe t Klin W chr 1933 899
KIMMELST EL P Über Glykogeno e Be tr patl Anat 91 1 (1933) KOULISCHER N an l D E PICKERING Am r J D s Childr 91 103 (1956)
LEREBOUILLET M P Bull Soc pediatr de Par s p 89 (1901) — LESSEP u ZIPF B o chem Z 140 435 (19 3) L NNEWEH F Mschr Kinderhe lk 68 330 (1937) LOESCHCKE A Z Kinderheilk 53 553 (193°)
MACLEOD J J R Der Kohlenhydratstoffwe hsel Berl n Spr nger 19 7 — MAURIAC P Paris med 1934 5
NENTEBOOM B jdra de Kennis de Hepatomegal a glycogenica Delft 1937
OPPENHEIMER C D e Fermente Jena F sche 19 7 — OSLER W z t na l QUADRI G Dtsch Ar h kl n Med 11 33 (1915)
PFAUNDLER M Z Kind rheilk 41 78 (19°6) — Po PE J C Nederl T jdschr Geneesk 6 304 (193) PRINGSHEI I Z phys ol Chem 8 °66 (191)
ROSENSTERN J Jahresk f ärztl Fortb J 6 S 15 (1930)
SÉMELAIGNE z t be BEUMER ( ) — SCHNEIDER J Infant le Herzhypertroph e Be trag zur Glykogenkrankhe t Helvet paediatr Acta 368 (1940) SCHOENHEIMER R Über ine g nart e Störung des Kohlenhydratstoffwechs ls Z phys ol Chem 18 148 (19°9) — SCHULMAN I L and PH SATUREN Pediatr 14 63° (19 4) ref Congr Zbl 16 J 5—6 °36 (19 5) — SM ITH and O FLYM Lan et 1933 9 — STETSON and OHLER New England J Med 21 6° (1937) — STOLLE s D Med Welt 1580 (1939)

Thannhauser, S. J., S. Z. Sorkin and N. I. Boncaddo: J. Clin. Invest. 19, 681 (1940). — Thoenes, F.: Mschr. Kinderheilk. 45, 515 (1930).
Unshelm, E.: Über die Glykogenkrankheit. Dtsch. med. Wschr. 1934, 633.
Wachstein, W.: Glykogenstorage disease predominantly involving the hearth. Report of a case with biochemical phosphatase studies. Amer. J. Med. Soc. 214, 401 (1947). — Wagner, R.: Glykogen Storage Disease. Bull. New Engl. Center 10, 7 (1948). — Glykogencontent of isolated white blood cells in glycogen storage disease. Amer. J. Dis. Childr. 73, 559 (1947). — Wagner, P. u. J. K. Parnas: Über eine eigenartige Störung des Kohlenhydratstoffwechsels und ihre Beziehungen zum Diabetes mellitus. Z. exper. Med. 25, 361 (1921). — Warkany, J.: Z. Kinderheilk. 43, 305 (1927). — Werner, M.: Virchows Arch. 312, 258 (1943). — Wilder, R. M., F. N. Allan, M. H. Power and H. E. Robertson: J. Amer. Med. Assoc. 89, 348 (1927). — Wolff, K.: Beitrag zur Morphologie und Chemie der Glykogenspeicherkrankheit. Beitr. path. Anat. 97, 289 (1936). — Worster, C. and Drengt: Proc. Roy. Soc. Med. 16, 8 sect. study dis. childr. 56 (1923). — Worster, C., Drengt and Parker Weber: Brit. Med. J. 403 (1933).
Zakon, J. I. and others: Arch. of Dermat. 67, 146 (1953). — Ziegler, E.: Ann. paedr. 169, 315 (1947).

IV. Die qualitativen Störungen des Eiweißstoffwechsels und ihre Behandlung

Bei dem komplizierten Bau des Eiweißmoleküls und der großen Menge seiner Spaltungsprodukte sollte man erwarten, daß hier eine große Menge von qualitativen Stoffwechselanomalien als Krankheiten vorkommen müßten. Einzelne, wie z. B. die Entstehung von Acetonkörpern aus Eiweiß, wurden bereits erwähnt, aber dabei handelte es sich nicht um primäre Störungen des Eiweißumsatzes, sondern um sekundäre Auswirkungen primärer Störungen auf anderen Partialgebieten, z. B. dem Kohlenhydratstoffwechsel.

Primäre Anomalien qualitativer Art im Eiweißabbau sind sehr selten. In echter Form treten sie nur als sehr große Raritäten beim Abbau gewisser cyclischer Aminosäuren als sogenannte Alkaptonurie, ferner in Gestalt der noch viel selteneren Tyrosinose, Phenylketonurie und Phenyllakticurie auf, ferner bei der schwefelhaltigen aliphatischen Aminosäure, dem Cystin, als sogenannter Cystinurie bzw. Cystinspeicherkrankheit sowie als Aminoacidurie bzw. Aminurie.

Häufiger sind Anomalien der Abbauprodukte ganz besonders gearteter Eiweißkörper der Nucleine oder Nucleoproteide bei der sogenannten Gicht. Aber auch hier sind mindestens der Hauptsache nach der Sitz der Störung nicht das Eiweißmolekül, sondern die mit ihm verknüpften Polynucleotide, und selbst bei diesen ist es noch nicht einmal sicher, wieweit intermediäre Stoffwechselanomalien oder Ausscheidungsstörungen normal gebildeter Stoffwechselschlacken die entscheidende Rolle spielen.

Obwohl somit der Zusammenhang der Gicht mit den Störungen des Eiweißumsatzes locker und zum Teil noch umstritten ist, sei diese Krankheit wegen ihrer praktischen Bedeutung hier an erster Stelle abgehandelt.

1. Die Gicht

a) Allgemeine Vorbemerkungen

Unter Gicht wird heute eine teils in akuten Schüben, teils von vornherein chronisch verlaufende Erkrankung des Gesamtorganismus, gekennzeichnet durch das Ausfallen harnsaurer Salze an den erkrankten Stellen, verstanden.

Der „Gichtbrüchige" war schon den Ärzten des 5. Jahrhunderts vor Christi Geburt bekannt, wenn damals auch keine Trennung von den übrigen Gelenkleiden bestand. Hippokrates hat in seinen Aphorismen den akuten Gichtanfall, Galen später den Gichtknoten schon in klassischer Weise beschrieben.

SYDENHAM (1624—1689) der erste große Kliniker der Gicht trennte zum ersten Male dies Leiden als Sonderkrankheit von den ubrigen Gelenkaffektionen ab Zwei Jahrhunderte spater fuhrte GARROD in seinem beruhmten Werke The nature and treatment of gout and rheumatic gout (London 1859) zum erstenmal die Gicht auf die Überladung des Blutes mit Harnsaure zuruck und wurde damit zum Schopfer der modernen Gichtlehre

Über die Entstehung des Wortes Gicht gehen die Meinungen auseinander Das deutsche Wort fruher auch Gegicht genannt wird vielfach von jehen = sagen oder vergehn = besprechen (LESSIAK) oder von dem altangelsachsischen ghida — Schmerz (EBSTEIN) abgeleitet Die romani chen Bezeichnungen goutte gotta gota sowie das englische gout sind wohl sicher auf das lateinische gutta = Tropfen zuruckzufuhren [Andere Erklarungen vgl bei F GUDZENT (Z)]

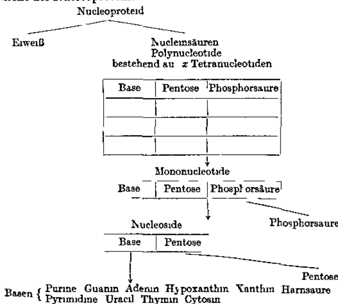
b) Chemie und Physiologie der Nucleoproteide und ihrer Spaltungsprodukte

α) Chemie der Nucleoproteide

Nachdem GARROD zuerst die Harnsaure in das Zentrum der Gichtpathologie gestellt hat muß jede Darstellung der Krankheit hier ihren Au gangspunkt nehmen Die Harnsaure ist das Abbauprodukt sehr komplizierter Aufspaltungen der Kerneiweißkorper der sogenannten Nucleoproteide

Diese Substanzen wurden von F MIESCHER (unter HOPPE SEYLER) 1871 zuerst aus den Eiterkorperchen gewonnen von ihm wurden auch bereits sehr we entliche Eigenschaften der Phosphorgehalt sowie die Paarung von Eiweiß mit einer Saure der spater von ALTMANN so getauften Nucleinsaure festgestellt Ausgangsmaterial bilden vor allem Thymus Pankreas und Hefe Die Kenntnis der Spaltungspro dukte verdanken wir vor allem KOSSEL und seinen Schulern STEUDEL LEVENE ferner KRUGER JONES WEINTRAUD SCHITTENHEIM BRUGSCH THANNHAUSER v EULER u vielen anderen (wichtigste neuere Lit bei H v EULER (1938)]

Folgendes Schema orientiert zunachst oberflachlich uber den Abbau und die Bestandteile der Nucleoproteine

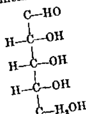


Im Nucleinsäuremolekül finden sich mithin drei außerordentlich verschiedene Gruppen von Substanzen nebeneinander vor

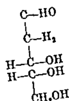
1. Eine Pentose
2. Die Phosphorsäure
3. Die Basen, die wieder in Purine und Pyrimidine zerfallen

Die Kohlenhydratgruppe (Pentose) Das Kohlenhydrat ist, wie wir heute mit Sicherheit wissen, eine Pentose und zwar entweder die d-Ribose oder die Desoxyribose. Die erste kommt hauptsächlich in der Hefenucleinsäure, die 2. in der Thymusnucleinsäure vor und zwar beide in Furonringform (LEVENE u. Mitarb.).

Die Strukturformeln sind folgende

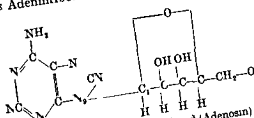


d-Ribose



d-Desoxyribose
(d-Thyminose)

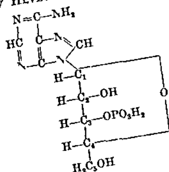
Merkwürdigerweise ist eine Überführung der einen Ribose in die andere weder in vivo noch chemisch noch röntgenologisch gelungen und auch in vivo noch nicht gesichert, wenn es auch einige diesbezügliche Mitteilungen gibt [Lit. bei H. v. EULER (Z)]. Die Verknüpfung zwischen Ribose und Purinkörper erfolgt wahrscheinlich am H-Atom von N_9 des Purins einerseits und am 1-C-Atom der Ribose andererseits, so daß für das Adeninribosid, das sogenannte Adenosin, folgende Strukturformel sich ergibt



Adenosin-Ribosid (Adenosin), ein Nucleosid

Bei den Pyrimidinribosiden geht die Verknüpfung der beiden Komponenten wahrscheinlich bei C_4 vor sich.

In den Organen ist im allgemeinen der Gehalt an Ribonucleinsäure erheblich größer als der an Desoxyribonucleinsäure; bei der am besten untersuchten Leber sind es 3,0—3,9:1 (Lit. bei v. HEVESY S. 411).

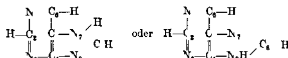


2. Die Einbeziehung der Phosphorsäure (die Orthophosphorsäure H_3PO_4) ist in den Purin- bzw. Pyrimidinribosekomplex, d. h. die Bildung eines Ribosenucleotides geht durch Veresterung am 3- oder 5-C-Atom vor sich.

Bei der Muskeladenylsäure und bei dem im Organismus zwar nicht primär vorkommenden, aber am längsten bekannten Mononucleotid, der Inosinsäure, einem Hypoxanthinphosphorsäureribosid, steht die Phosphorsäuregruppe bei C_5.

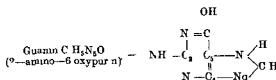
Genauere P-Analysen der einzelnen Nucleinsäuren in den einzelnen Organen finden sich bei v. HEVESY (Z_{II}).

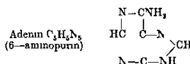
3. Purinbasen. Es sind das Derivate des Purins, dessen Kern nach E. FISCHERS berühmten Untersuchungen die Formel

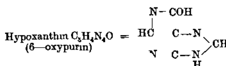


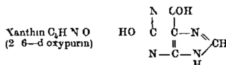
besitzt.

Es handelt sich dabei um

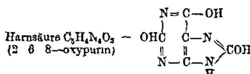




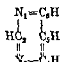




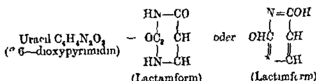
Aus diesem letzteren Körper *entsteht* dann durch weitere Oxydation die

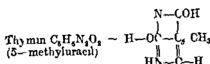


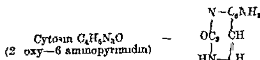
4. Pyrimidinbasen. Derivate des von KOSSEL gefundenen Pyrimidins $C_4H_4N_2$ mit der Strukturformel



auch Metadiacin genannt. Es sind das







Wie ein Blick auf das *Schema* (S. 869) zeigt, geht die Spaltung in der Weise vor *sich*, daß die Nucleinproteide zunächst in Eiweiß und Polynucleotide zerfallen, diese letzteren dann weiter in Einzelgruppen, die sogenannten Mononucleotide. Aus diesen wird *teils Phosphor*, *teils* Purin abgespalten und es bleiben die einfacher gebauten Nucleoside, die ihrerseits wieder in den Kohlenhydratkomplex und die Purin- bzw. Pyramidinbasen zerfallen, wobei die Purine zu Harnsäure oxydiert werden. *Nach* LEVENE kann die Spaltung der Mononucleotide auch in der Weise vor sich gehen, daß nach Abspaltung der Purinbasen eine Zuckerphosphorsäure bestehen bleibt.

Als empirische *Formel* für die Nucleinsäure, speziell die Desoxyribonucleinsäuren, gilt heute übereinstimmend $(C_{39}H_{54}O_{25}N_{15}P_4)x$, das bedeutet, daß die Nucleinsäuren aus Tetranucleotiden bestehen. Die Desoxyribo-Nucleinsäuren haben ein sehr hohes Molekulargewicht von 500000 bis 1 Mill. (CASPERSSON u. *Mitarb.*), die Ribonucleinsäuren von 400000 und mehr (GULLAND, JORDAN u.

TAYLOR) die recht stabilen Nucleotide nur M = 85000. Die Struktur der letzteren wird von GULLAND u. Mitarb. in folgender Weise angegeben:



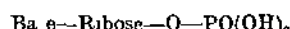




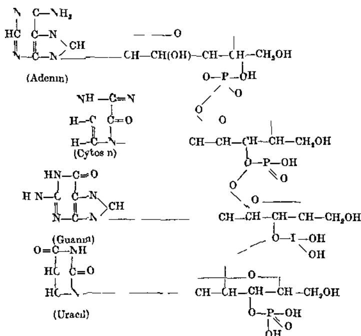








Ähnlich sind die Strukturangaben von LEVENE (Z) und THANNHAUSER (Z). TAKAHASHI nimmt eine Ringform an, indem sich Basen und Ribose um 4 im Winkel von 90° zu einer stehenden durch Ribose verbundenen Phosphorsäureradikale gruppieren. Für das Tetranucleotid die Hefenucleinsäure ergibt sich nach GREENSTEIN mit großer Wahrscheinlichkeit folgende Strukturformel, aus der auch die Verknüpfung der Einzelkomponenten deutlich ersichtlich ist:



Fast identisch ist die Formel für die Thymusnucleinsäure, nur mit dem Unterschied, daß an Stelle des Uracils die Pyrimidinbase Thymin steht. Wie G. FISCHER nachwies, stehen die Bausteine der Tetranucleotide nicht immer im Verhältnis 1:1:1:1, sondern es können auch Doppelmolekulare vorkommen. Unbekannt ist vorläufig noch die Reihenfolge der Basen in den einzelnen Tetranucleotiden.

HAMMARSTEN u. REICHARDT nehmen auf Grund von Darreichung von markiertem Cytidin und Uridin an, daß Desoxyribose in Ribose umgewandelt werden kann.

Die Tetranucleotide polymerisieren sich zu Polynucleotiden. Wieviel Einzelmoleküle die verschiedenen Nucleinsäuren enthalten, scheint noch nicht bekannt zu sein. Nach den verschiedenen Molekulargewichten läßt es sich vielleicht schätzen. Sicher ist die Zahl wohl bei den Thymusnucleinsäuren (Desoxyribonucleinsäure) mindestens 10fach höher als bei Ribonucleinsäuren der Hefe. Bei der Aufspaltung der Hefenucleinsäure (Ribonucleinsäure) erhält man die 4 Nucleotide: Guanylsäure, Hefeadenylsäure, Cytidylsäure und Uridylsäure in äquimolaren Mengen, bei der Aufspaltung der Thymonucleinsäure (Desoxyribonucleinsäure): Guanylsäure, Adenylsäure, Cytosinsäure und Thymosinsäure.

Spaltet man die Polynucleotide oder Mononucleotide auf, so wird die Phosphorsäure abgetrennt, und man kommt zu den sogenannten Nucleosiden, Purin- bzw. Pyrimidinribosiden. Beim Purin sind es Adenosin, Guanosin und Hypoxanthosin (Inosin), bei den Pyrimidinribosiden Cystidin, Thymidin und Uridin.

Als Beispiel der Purinnucleoside wurde schon auf S. 870 das Adenosin erwähnt.

```
N—C—NH2
|   |
HC  C—N
‖   ‖   \CH
N   C—N/———
                   |  —O
                   | OH OH |
                   |  |  |  |
                   C—C  C—C—CH2OH
                   |  |  |  |
                   H  H  H  H
```

Als Pyrimidinnucleosid sei das Uridin mit folgender Formel genannt:

```
                              H N—C—O
                                  |  |
            H  H  H  H        O=C  CH
                   |  |          |  ‖
H O H2C—C—C—C—C————————— N—CH
                   |
                  OHOH
               — O —
```

Die Polynucleotide kommen anscheinend im Körper nie frei vor, sondern immer an Eiweiß gebunden als sogenannte Nucleoproteide. Für die Spaltung gab KOSSEL 1893 folgendes Schema, das allerdings heute überholt ist:

Nucleoproteide

Eiweiß — Nuclein

Nuclein: Eiweiß (Histon u. Protamine) — Nucleinsäuren (Polynucleotide)

Durch verdünnte Säuren läßt sich nach KOSSEL also nicht sofort das gesamte Eiweiß abtrennen, so daß die Nucleine immer noch einen Rest, der hauptsächlich aus Histonen und Protaminen besteht, enthalten. In neueren Darstellungen z. B. von BAUER u. KLEMPERER (Z) sowie H. v. EULER (Z) ist der Begriff Nuclein verschwunden und es ist nur noch von Nucleinsäuren und Nucleotiden die Rede.

Über die Natur der in den Nucleoproteiden enthaltenen Eiweißkörper ist nicht sehr viel bekannt.

Die Verbindung der Nucleinsäuren mit den Proteinen ist anscheinend eine salzartige [GREENSTEIN (Z)]. Sicher bestehen die mit Nucleinsäuren gebundenen Eiweißkörper aus Protaminen und Histonen, wie schon KOSSELS grundlegende Untersuchungen beim Salmsperma ergeben hatten. Es sind hier im wesentlichen

3 Gruppen von Protaminen Die erste enthalt als basische Aminosäure lediglich Arginin die 2 außerdem Histidin oder Lysin die 3 alle drei zusammen (s S 879) Am besten studiert sind die Protamine Clupein (vom Hering) und Salmin (vom Salm) Sie enthalten beide 2 Moleküle Arginin auf 1 Molekül Monoamino mono carboxylsäure die sich zu Polypeptidketten aneinanderreihen

Nach WALDSCHMIDT LEITZ FELIX u a hat die Clupeinkette 15 Glieder mit 10 Argininmolekülen und 5 anderen Aminosäuren von denen Prolin Alanin Serin und Valin isoliert sind Die Reihenfolge der Glieder ist schon durch KOSSEL FELIX WALDSCHMIDT LEITZ u a weitgehend bekannt (Lit und Zusammenfassendes bei GREENSTEIN) Das Molekulargewicht des Clupeins wird mit 2000—4000 angegeben Auch in anderen Eiweißkörpern wie Hämoglobin und Eieralbumin wahrscheinlich auch Serumalbumin ist nach Untersuchungen von BERGMANN NIEMANN ASTBURY CHIBNALL u a (Lit bei GREENSTEIN) die Reihenfolge der Aminosäuren ähnlich wie im Clupein

Die Histone sind wesentlich komplizierter aufgebaut als die Protamine Sie stehen zwischen diesen und hochmolekularen Eiweißkörpern Die Histone des Thymus sind seit KOSSEL COHN u a hinsichtlich ihres Aminosäuregehaltes heute gut bekannt Sie bilden etwa 31—60% des Thymusnucleoproteid Eiweißes und bestehen hauptsächlich aus Arginin (15 %) Leucin (11 8%) Lysin (7 7%) und Tyrosin (5 2%) Tryptophan ist entweder gar nicht oder nur in sehr geringen Mengen vorhanden

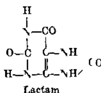
Die komplexeren Eiweißkörper lassen sich aus den Nucleoproteiden mit hoch konzentrierten Lösungen von anorganischen Salzlösungen abtrennen Bei manchen Trennungsvorgängen kommt es leicht zu einer Denaturierung des Eiweißes Genauere Untersuchungen liegen bisher nur beim Lebernucleoprotein verschiedener Säugetiere (Ratten Kaninchen Kälber) vor Die beim isoelektrischen Punkte isolierten Eiweißkörper enthalten noch 15—20% Fett davon 30—40% Phosphatide Sie machen 5 des Gesamtlebereiweißes aus Nach GREENSTEIN u Mitarb enthalten die fettfreien Proteine 15 5—15 8° N 0 8% P und 1 0—1 2% S an Aminosäuren 1 3—1 5° Cystin Cystein 2 9—3 10% Methionin 3 6—4 0% Tyrosin und 1 3—1 7% Tryptophan Weitere Analysen sind mir nicht bekannt

Ähnliche Resultate wie bei der Leber wurden bei Untersuchungen anderer Gewebe gefunden (BLOCK CLAUDE BEACH u a) Hier wurden außerdem noch Histidin Lysin und Arginin festgestellt Die zahlreichen Analysen von Tumor und Virusnucleoproteine interessieren hier nicht (näheres bei GREENSTEIN)

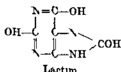
β) Chemie und physikalische Chemie der Harnsäure

Die Harnsäure ist nicht im Nucleinsäurenmolekül präformiert sondern entsteht erst auf dem Wege über das darin enthaltene Xanthin durch Einfügung eines weiteren Sauerstoffatoms

Bei der entscheidenden Bedeutung der Harnsäure für die Auffassung der Gicht seien ihre wichtigsten chemischen und physikalischen Eigenschaften hier kurz mitgeteilt SCHEELE stellte 1776 diese Substanz aus dem Harn und aus Harnsteinen zuerst dar EMIL FISCHER (Z) klärte durch seine berühmten Purinarbeiten die Konstitution auf und fand dabei zwei tautomere Formen die Lactam und Lactimform



Lactam



Lactim

Formeln der Harnsäure

Die Lactamformel ist die gewöhnlich angeführte die Lactimformel entsteht daraus durch Umlagerung mit Auftreten von drei neuen doppelten Bindungen Biologisch wichtig ist daß beide Formen bzw ihre Salze durch verschiedene Löslichkeiten unterschieden sind [GUDZENT (Z)] Das Lactam ist anscheinend unbeständiger und leichter löslich und geht daher leicht in das beständigere aber schwerer lösliche Lactim über Immerhin sind die Unterschiede *nicht sehr erheblich denn bei* 37 lösen sich vom Mononatriumurat in Lactamform 2 13 g pro Liter destilliertem Wasser gegenüber 1 408 g bei der Lactimform Nach FREUNDLICH und LOEB [Lit bei GUDZENT (Z)] verhalten sich die Urate in wäßriger Lösung wie Elektrolyt kolloide d h sie sind zum Teil molekulardispers also in echter Lösung zum Teil jedoch kolloidal Die Löslichkeit der Salze verschlechtert sich sehr wesentlich beim Hinzutreten anderer Ionen So beträgt sie pro 1000 cm^3 Serum für das Mononatriumurat in Lactamform nur 184 mg in der Lactimform sogar nur 83 mg Die Harnsäure ist erheblich leichter löslich (910 mg pro 1 Liter Serum bei 37) Nach GUDZENT HENDERSON SPIRO u a [Lit bei GUDZENT (Z)] *existiert* die Harnsäure im Blut und Gewebsflüssigkeit zu 97—98% als ionendisperses Mononatriumurat Die Frage der Löslichkeit der Harnsäure und ihrer Salze ist natürlich für die Entstehung der Gicht von größter Bedeutung Je schwerer die Löslichkeit um so leichter die Neigung zum Auskristallisieren Wegen der Fülle der im Serum gleichzeitig vorkommenden Substanzen mit den verschiedensten chemischen und physikalisch chemischen Eigenschaften liegen hier die Verhältnisse unübersehbar kompliziert SCHADE hat die Behauptung aufgestellt daß die Harnsäure im Blute in kolloidaler Form kreise was mancherlei Vorgänge leichter verständlich machen würde ist damit aber bei sehr guten Kennern der Materie wie LICHTWITZ und GUDZENT (Z) u a auf energischen Widerstand gestoßen während THANNHAUSER (Z) die Möglichkeit solcher Zustandsveränderung bei übersättigter Lösung zugibt Auf die Frage ob Harnsäure als solche oder in komplexer Bindung kreist soll erst später bei der Besprechung der Gichttheorien eingegangen werden Fällt die Harnsäure aus so geschieht die Auskristallisierung in schönen *rhombischen* Tafeln und Säulen

Auf die Methoden der Gewinnung und Bestimmung der Harnsäure einzugehen liegt außerhalb des Rahmens dieses Buches Von klinischer Bedeutung ist im allgemeinen nur die Blutharnsäurebestimmung und auch diese nur unter besonderen Bedingungen Hierfür empfiehlt sich am meisten die Methode von OTTO FOLIN für den Urin das Verfahren von BENEDICT FRANKE doch wird der Arzt z B bei der Untersuchung von Tophiinhalt meist mit dem Ausfall der qualitativen Murexidprobe sich begnügen (rote Farbe nach Eindampfen einer salpetersauren Lösung bis zum Trocknen *Purpurfärbung nach Zusatz von einem* Tropfen Ammoniak *Blauviolettfärbung nach* Zusatz von einem Tropfen Kalilauge) [Methodisches bei HOPPE SEYLER THIERFELDER und UMBER (Z_I)] BRØCHNER MORTENSEN hat ein titrimetrisches Verfahren mit Kaliumferricyanit angegeben das aber etwas zu hohe Werte ergibt

Die älteren Untersucher vor allem GARROD fanden beim normalen *Menschen* mit primitiven Methoden (Fadenprobe) keine Harnsäure im Blut so daß das Auftreten derselben als charakteristisch für Gicht angesehen wurde Mit der Verfeinerung der Methoden vor allem der Verwendung der spezifisch die Harnsäure (Ü) spaltenden Uricase [BUCHANAN BLOCH CHRISTIAN u GUTMAN u YU (Z)] ergab sich aber was von vornherein zu erwarten war daß jeder Mensch Harnsäure im Blut hat und zwar bei freier Kost maximal 4 3 (± 1) mg % bei Frauen und 5 3 (± 1 7) mg % bei Männern Diese Werte können auch außerhalb der Gicht bei starkem Gewebszerfall vor allem Leukämie Pneumonie akuten und chronischen Infekten auch Nephritis erhöht sein Neben der *Harnsäure finden sich* Purine angeblich in freier

Form im Blute nicht vor, jedoch sind von THANNHAUSER u. CZONICZER Nucleotide in kleinen Mengen nachgewiesen worden. Der Harnsäuregehalt der einzelnen Gewebe ist normalerweise nach GUDZENT (Z) prozentual und absolut unter Benutzung der VIERORDTschen Organgewichtstabellen folgender (Tab. 107).

Tabelle 107. *Harnsäuregehalt der einzelnen Organe (nach VIERORDT).*

	pro 100 g mg	absolut mg		pro 100 g mg	absolut mg
Thyreoidea	2,45	0,738	Nieren	6,40	19,600
Blut	70	135,000	Gehirn	7,0	110,180
Muskel	3,00	887,460	Leber	10,30	187,460
Lunge	3,75	37,30	Milz	10,70	17,440
Hoden	5,50	2,0600	Pankreas	11,50	11,270
Galle	5,85	—	Fettgewebe	Spuren	—

So errechnet sich ein Gesamtgehalt des normalen Menschen an Ū von 1,5 g, davon über die Hälfte im Muskel. Auch in den Geweben lassen sich die Vorstufen der Harnsäure fassen und zwar in erheblich größeren Mengen als diese selbst, doch ist die Methodik und Beurteilung aus vielen Gründen sehr schwierig.

γ) Synthese und Abbau der Purine und der Pyrimidine.

Über die Bildung und den Zerfall der Purinkörper der Nucleinsäuren sind wir durch die moderne Isotopenforschung weit besser unterrichtet als früher. Von Untersuchungen an Bact. coli weiß man, daß hier das 5 (4) amino-4(5) imidazol-carboxamid die Vorstufe der Purine ist (SHIVE, ACKERMANN u. Mitarb. 1947), bei Neurospera scheint die Oxalessigsäure die Vorstufe der Pyrimidine (MITCHELL u. HOULAHAN 1947) zu sein. Ob diese Substanzen aber auch bei Säugetieren die Bausteine dieser beiden Körpergruppen bilden, steht noch dahin. Etwas weiter führten neuere Isotopenversuche. BARNES u. SCHOENHEIMER verfütterten mit N^{15} markiertes Ammoniumcitrat bei Vögeln und Ratten und fanden es zu etwa gleichen Teilen in den Purinen und Pyrimidinen wieder, und zwar sowohl in den Ringen als auch in den Aminogruppen. Bei gleicher Fütterung erscheint N^{15} nach KALKAR und PITTENBERG auch in der Adenosintriphosphorsäure, sowie nach DAVIDSON u. RAYMOND auch in der Ribonucleinsäure. Wurden mit N^{15} markierte Purine und Pyrimidine von PLENTL u. SCHOENHEIMER gegeben, so wurden sie nicht in die Nucleinsäuren eingebaut, sondern verbrannt. Für das Adenin scheint allerdings nach Untersuchungen von BROWN u. Mitarb. eine Ausnahme zu bestehen, da mit N^{15} markiertes, verfüttertes Adenin zu 6,1% in den Nucleinsäuren, zu 8,2% im Guanin wiedergefunden wird. Vielleicht hängt der schwierige Einbau mit der Membranundurchlässigkeit dieser Körper zusammen, vielleicht aber auch mit der Eigenschaft des Organismus, sie nur gemeinsam mit den anderen Bestandteilen der Nucleinsäure zu synthetisieren. Alles spricht dafür, daß die Nucleinsäuren und ihre Einzelbestandteile außerordentlich rasch auf- und abgebaut werden, so daß ihre Ringsysteme sich dauernd öffnen und schließen. Sie verhalten sich also ganz ähnlich wie die Eiweißkörper, die sich auch in einem dynamischen Gleichgewicht mit dauerndem Auf- und Abbau befinden. Tatsächlich spielen auch die Nucleinsäuren eine große Rolle bei der Synthese von Eiweiß und Enzymen, da die Nucleinproteine im Kromatin der Kerne enthalten sind und Bestandteile der Gene sind (Lit. bei VENNESLAND).

BARNES u. SCHOENHEIMER verfütterten Puringemische, die mit N^{15} markiert waren, und fanden das entsprechende N^{15} zu 21,1% in der ausgeschiedenen Harnsäure, 8,9% in der Leber, 7,1% im Magendarmkanal, 4,7% in den Keimdrüsen, 3,9% in den Nieren, 3,7% im Pankreas und 1,1—1,5% in anderen Organen wieder

Entsprechende Versuche mit Pyrimidingemischen sind mir nicht bekannt. Auf die Fütterungsversuche mit P^{32} und seine Verteilung in den einzelnen Organen kann hier nicht näher eingegangen werden [vgl. dazu v. HEVESY (Z)].

Wie die komplizierten Ringbildungen der beiden Körpergruppen zustande kommen, wie sie geöffnet werden und was für Substanzen beim Abbau auftreten, ist noch weitgehend unbekannt. Nur über die Vorstufe der Harnsäure liegen einige Beobachtungen vor. Sie waren zunächst zum großen Teil negativer Natur. So konnten BARNES und SCHOENHEIMER feststellen, daß Kreatin und Guanidoessigsäure keine Purinbildner sind, so daß anscheinend keine Verbindungen zwischen Kreatinstoffwechsel einerseits und Purin- und Pyrimidinstoffwechsel andererseits besteht. Dagegen konnten SONNE, BUCHANAN u. DELLUVA kürzlich bei Verfütterung verschiedener Säuren, die markiertes C^{13} enthielten, bei Tauben feststellen, daß die C-Atome 2 und 8 der Harnsäure aus verfütterter Essigsäure, das C-Atom 4 aus Carboxylgruppe des Glykokolls, C_5 von dem α- oder β-Atom der Milchsäure und C_6 aus CO_2 stammen, so daß man annehmen muß, daß diese verfütterten Säuren, die überall im Körper vorhanden sind, für den Aufbau der Harnsäure, vielleicht auch anderer Purine verwandt werden oder mindestens verwandt werden können.

Abb. 69. Harnsäureaufbau aus einfachen Bausteinen (NH_3, CO_2, Ameisensäure u. Glykokoll) nach LÖFFLER u. KOLLER (Z).

WIENER injizierte bei Hühnern Harnstoff und verfütterte die 3 Dicarbonsäuren Malonsäure, Tartronsäure und Mesoxalessigsäure und fand dabei eine Zunahme der Harnsäureausscheidung. Eine andere Theorie betrachtet das Histidin bzw. Arginin als Vorstufe des Purinringes. Formelmäßig wäre das sehr wohl möglich.

Auf Grund der Isotopenversuche der letzten 15 Jahre, vor allen Dingen von BARNES u. SCHOENHEIMER, von BUCHANAN, KARLSON u. Mitarb. (Z), BARKER u. a., SHEMIN u. RITTENBERG sowie ELWYN u. SPRINSON, geht hervor, daß die Bausteine für den Harnsäureaufbau sehr einfache Körper sind, nämlich Ammoniak, Kohlensäure, Ameisensäure und Glykokoll, Substanzen, die überall im Körper vorhanden sind. Die Abb. 69 der neuesten Darstellung von LÖFFLER u. KOLLER (Z) (1955) zeigt, wie aus den genannten Bausteinen die einzelnen Atome der Harnsäure aufgebaut werden.

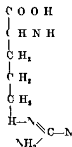
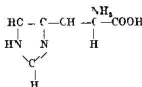
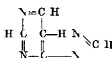
Auch Theonin und Serin, die leicht in Glykokoll übergehen, sind indirekte Purinbausteine. Der Ammoniak- und Aminostickstoff stammt zum größten Teil aus Asparaginsäure, Glutaminsäure und Glutamin.

Alle anderen Theorien sind heute überholt und haben nur noch ein historisches Interesse. Da es trotzdem nicht ausgeschlossen ist, daß die Ū-Bildung auf anderen Wegen für den Organismus möglich und vollzogen wird, erwähne ich noch oben die Theorie von WIENER.

Die Richtigkeit der erwähnten Vorstellungen dürfte sich mit der Isotopenmethode prüfen lassen. Verfüttertes oder injiziertes Histidin bzw. Arginin, dessen C oder N oder beides markiert waren, müßten sich dann in den Purinen der

Nucleoproteine oder in der Harnsäure bzw. dem Allantoin wiederfinden lassen, Entsprechende Untersuchungen sind mir nicht bekannt.

Hinsichtlich des Abbaus der Harnsäure, der für den Menschen höchst unwahrscheinlich ist, für Vogel, Ratten und andere Tiere aber nachgewiesen wurde, wird meist angenommen, daß er sich auf dem gleichen Wege vollzieht wie der Aufbau.

Arginin Histidin Purin

Die Synthese der Pyrimidine und ihr Abbau ist noch weitgehend unbekannt. Sicher ist nur, daß die Pyrimidinbasen so rasch zu Harnstoff, Kohlensäure und Wasser abgebaut werden, daß Zwischenprodukte bisher noch nicht zu fassen waren [FELIX (Z)].

δ) Physiologie und Stoffwechsel der Nucleoproteide

Die Nucleoproteide sind, wie ihr Name sagt, wesentliche Bestandteile der Zellkerne, finden sich aber vor allem in embryonalen und Geschwulstzellen auch in geringer Menge im Cytoplasma. Auch die meisten Sekrete, wie Galle und Milch, enthalten sie. BEHRENS gelang zuerst die Lokalisierung der Desoxyribonucleinsäure im Kern und der Ribonucleinsäure im Cytoplasma und im Nucleolus. Bakterien, Virusarten und Gene bestehen fast ausschließlich aus Nucleoproteiden (Näheres darüber bei H. VON EULER). Ihre Rolle ist für den gesamten Kernstoffwechsel, vor allem auch für die Kernteilung, die Chromosomen- und Chromatinbildung entscheidend. Auch der allgemeine Eiweißumsatz der gesamten Zelle wird maßgebend von ihnen beeinflußt, vor allem gilt das, wie schon vorhin erwähnt, für die Eiweißsynthese (CASPERSON), die also ganz vom Kerne wahrscheinlich vor allem vom Chromatin aus reguliert und vollzogen wird.

Außerdem spielen die Nucleotide als Bausteine von Co-Fermenten, vor allem der Co-Dehydrase I (Co-Cymase der alkoholischen Gärung, ein Diphospho-Pyridin-Purin-Nucleotid) und der Co-Dehydrase II (ein Triphospho-Pyridin-Purin-Nucleotid) ganz allgemein im Zellstoffwechsel eine entscheidende Rolle.

Die Pyrophosphorsäureverbindung des Mononucleotids Muskeladenylsäure, die Adenosintriphosphorsäure und ihr Zerfall ist einer der maßgebenden Faktoren bei der Muskelkontraktion und bei der Milchsäuregärung.

Die *Quellen* der Nucleinsubstanzen sind exogen die Nucleoproteide der Nahrung, endogen der Zerfall des Kerneiweißes im Körper selbst.

Bei der *Verdauung* werden Nucleoproteide der Nahrung im Magen und Dünndarm sukzessive durch Pepsin, Trypsin und wahrscheinlich auch die Enterokinase zunächst von ihrem Eiweiß, das der Verdauung anheimfällt, getrennt, so daß die Nucleinsäuren in Freiheit gesetzt werden. Nucleasen im Darminhalt besorgen dann die Aufspaltung in Nucleotide, die ihrerseits wieder unter Phosphataseneinfluß in Nucleoside und Phosphorsäure zerfallen, wobei allerdings Spuren von Adenyl- und Guanylsäure ins Blut übertreten können (THANNHAUSER u. CZONICZER u. a.). Der

Hauptsache nach werden die Nucleoside als solche resorbiert doch kann zu einem Teil die Aufspaltung bzw Desaminierung noch weiter gehen so daß Inosin und Inosinsäure in kleinen Mengen gefunden werden können Die offenbar nur langsam vor sich gehende Resorption ist nie eine quantitative so daß ein kleiner Teil sowohl der Nucleotide wie der Nucleoside in tieferen Darmabschnitten die Beute der Bakterien wird wobei der Stickstoff als Ammoniak erscheint (THANNHAUSER u DÖRFMÜLLER) Die Resorptionsprodukte fließen dann durch die Pfortader der Leber zu wo sie weiter abgebaut umgebaut oder aufgebaut werden

Der *Abbau der Nucleoproteide* in der Zelle geht in ähnlicher Weise vor sich Hierfür ist eine große Reihe z T spezifischer Fermente notwendig die zum großen Teil hydrolytisch wirken Es sind das die sogenannten Nucleasen der *Sammelname für alle bei der Aufspaltung* und dem Abbau der Nucleinsäuren tätigen Fermente

LEVENE teilte sie schon 1909 in 3 Untergruppen ein nämlich in die Fermente deren Tätigkeit die Hauptabbaustufen herbeiführen 1 die Polynucleotidasen welche die Polynucleotide zuerst in Tetranucleotide und dann in Mononucleotide zerlegen 2 die Nucleotidasen welche aus den Mononucleotiden Phosphorsäure abspalten 3 die Nucleosidasen welche die Nucleotide in ihre beiden Komponenten Pentosen und Basen auflösen Eine weitere Gruppe von Fermenten besorgt dann den Um oder Abbau der Pentosen und Basen Jede dieser 3 Gruppen umfaßt eine Fülle z T ganz spezifisch eingestellter Fermente Sie sind erst z T bekannt und isoliert (Zusammenfassendes bei GREENSTEIN sowie CHARGAFF u VISCHER) Nur das Wichtigste sei hier erwähnt Bei den Polynucleotiden treten zunächst Depolymerasen in Aktion welche das große Molekül entweder hydrolytisch als Esterase wirkend erst in Tetranucleotide und dann diese in Mononucleotide aufspalten Es ist sehr wohl möglich daß der Abbau nicht schematisch stufenweise erfolgt sondern fließend indem einzelne Komponenten schon aus größeren Molekülen abgespalten werden KUNITZ hat 1946 eine Pentose de Polymerase in Kristallform aus *Rinderpankreas isoliert die spezifisch für Ribose ist während sie Desoxyribose*verbindungen nicht angreift Es gibt auch eine De oxyribose Nucleo de Polymerase (GREENSTEIN u Mitarb) doch ist sie noch nicht kristallinisch gewonnen Überhaupt muß man annehmen daß jeder Typ von Nucleinsäuren zur Depolymerisation eines besonderen Enzyms bedarf Eine Desoxyribonuclease die durch Magnesium oder Mangan aktiviert wird beschrieb 1947 MCCARTY Die Ribonucleasen wirken nach CHANTRENNE u Mitarb sowohl als Polymerasen wie als Phosphatasen Dephosphorylyrende Nucleotidasen sind von DEMPSEY u DEANE sowie von SCHENK u WALDVOGEL [Lit bei CHARGAFF u VISCHER (Z)] beschrieben Von Nucleosidasen sei die sehr interessante Nucleosidphosphorylase von KALKAR erwähnt welche die Reaktion Ribose 1 Purin + Phosphat ⇄ Ribose—1—Phosphat + Purin katalysiert also sowohl Phosphat wie Purin abzuspalten vermag Entsprechende Fermente für die Pyrimidine sind m W bisher noch nicht gefunden worden so daß auch in diesem Punkte die Pyrimidine das dunkelste Kapitel im Nucleinsäurestoffwechsel sind Vielleicht hat das methodische Gründe

Besser sind wir vor allem durch KALKAR der dafür neue Mikromethoden angab über *Desaminasen* unterrichtet aber auch hier anscheinend nur bei Purinen Er fand eine Adenylsäuredeaminase eine Adenosindeaminase und eine Guanase Früher schon hatten SCHITTENHELM und JONES u Mitarb (Z) eine Guanase und Adenase sowie eine Xanthinoxydase welche Xanthin und Hypoxanthin *in Harnsäure umwandelt* festgestellt Unbekannt ist vorläufig noch in welchem Umfange Purine zu Harnsäure abgebaut werden und ob der Organismus des Säugetieres die Fähigkeit besitzt den Purinkern zu spalten Kleine Mengen der Purinkörper außer der Harnsäure finden sich wie Tab 108 auf der *folgenden* Seite

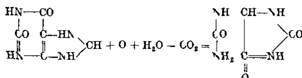
zeigt stets im Harn Bei purinfreier Kost nehmen die Mengen noch weiter ab (STEUDEL) doch wird ein kleiner Teil doch wohl im intermediären Stoffwechsel gebildet werden

Pyrimidine finden sich nach FLOESSNER (Z) weder im normalen Harne noch bei Kranken der verschiedensten Art Sie treten nur auf wenn sehr große Mengen dem Korper zugefuhrt werden (BOIVIN) man muß wohl annehmen daß ihr Abbau schwierig ist (HAHN) Mit Organextral ten der verschiedensten Art von Rind Pferd Schwein laßt sich nach HAHN l ein Abbau von Pyrimidinderivaten erzielen

Auch die Pyrimidine scheinen nach Futterungsversuchen beim Hunde [zit bei FLOESSNER (Z)] z T in Harnsaure uberzugehn wobei beim Thymin als Zwischenprodukt das 4 5 Dihydroxyhydrothymin angesehen wird

Beim Hunde findet eine Uricolyse statt fur die THANNHAUSER (Z) eine entsprechende Uricase in der Leber fand Dabei kommt es zuerst zu einer Oxydation und dann zu einer Hydrolyse Als Zwischenprodukt gilt die Oxyacetylendiureincarbonsaure [Naheres bei FLOESSNER (Z) S 628] Eine Uricolyse beim Menschen *ist bisher nicht nachgewiesen worden doch soll auf diese Frage erst spater im* Kapitel Gichttheorie eingegangen werden Die Uricase die dem Menschen den Vogeln und den Dalmatinerhunden fehlt ist wahrscheinlich ein Komplex von verschiedenen Teilfermenten

SALKOWSKI fand 1876 zuerst daß Ū bei den meisten Saugetieren in Allantoin ubergefuhrt wird Das Allantoin kann nach folgendem auch im Reagensglas (mit Bleisuperoxyd oder Kaliumpermanganat) sich vollziehenden Vorgange unter Sauerstoff und Wasseraufnahme sowie Kohlensaureabgabe aus der Harnsaure entstehen



Welches im einzelnen im Reagensglas und vor allem im Organismus die Zwischenprodukte sind ($C_5H_4O_4N_4$?) ist vorlaufig noch ungeklart (vgl z B K THOMAS u K FELIX u Mitarb) Bei vielen Tieren vor allem den Vogeln spielt das Allantoin die Rolle der Harnsaure Eingespritzte Harnsaure vermehrt hier die Allantoinausscheidung um den entsprechenden Betrag (WIECHOWSKI) Von einem weiteren Abbau dieser Substanz im Tierkorper ist bisher nichts bekannt Auch im menschlichen Harne lassen sich minimale Mengen von Allantoin nachweisen (einige Dezigramme) doch geht die allgemeine Ansicht dahin daß sie aus der Nahrung stammen da bei vollkommen fleischfreier Kost selbst diese kleinen Spuren ganz oder fast ganz verschwinden

Tabelle 108 *Gehalt d s Urins an Purinen (außer de Harnsaure) (nach KRUGER u SALOMON)*

	n 10000 Lit H rn s d e th lte		
Heteroxanthin	35 g	Hypoxanthin	8 50 g
Paraxanthin	15 31 g	Adenin	3 54 g
1 Methylxanthin	31 ? g	Epiguanin	3 40 g
Xanthin	10 11 g		

Nicht alle Purine erscheinen im Harne des Menschen als Harnsaure da kleine Mengen welche der Desamidierung bzw Oxydierung entgangen sind noch darin nachweisbar sind wie obige Tab 108 von KRUGER u SALOMON (allerdings bei gemischter Kost) zeigt

Um tiefer in Herkunft und Schicksal der Nucleinsäuren einzudringen empfiehlt es sich einen *endogenen* und *exogenen* Nucleoproteinstoffwechsel zu unterscheiden Es ist *das große* Verdienst von BURIAN u SCHUR sowie von SIVÉN u a die Trennung *zuerst* für das Endprodukt des Purinstoffwechsels die Harnsäure durchgeführt zu haben Die Harnsäure entstammt 2 verschiedenen Quellen einmal dem durch den Lebensprozeß notwendig herbeigeführten Kernzerfall woran neben der allgemeinen Organabnutzung (in Muskulatur Drüsen im weitesten Sinne usw) offenbar die Verdauungsdrüsen mit ihren großen Sekretmengen und vor allem das Knochenmark (zu $^1/_3$—$^1/_2$) den Hauptanteil haben als sogenannte endogene Harnsäure entsprechend der Abnutzungsquote RUBNERS (*N Minimum*) beim Eiweiß und ferner aus der Nahrung als sogenannte exogene Harnsäure

Folgende Tab 109 mit einigen Durchschnittszahlen zeigt daß der exogene Anteil bei der gewöhnlichen Kost erheblich überwiegt

Tabelle 109 *Harnsäurewerte im Urin bei verschiedener Ernährung*

beim Erwachsenen im Hunger bzw bei völlig purinfreier Kost	0 3—0 5 g Ū täglich
beim Säugling im Hunger bzw bei völlig purinfreier Kost	0 6—1 0 g
bei gemischter Kost	0 5—1 0 g
bei Fleischkost	1 0—2 0 g
bei großen Mengen nucleinreicher Nahrung (*vor allem Kalbsmilch* Hirn Leber Milz)	2 5 g und mehr

Hunger fettreiche Kost Muskeltätigkeit und Milchsäureinjektionen können die endogenen Werte noch weiter herabsetzen z T vielleicht infolge der auftretenden Acidose Salyrgan Aminophyllin und Epinephrin können sie vorübergehend steigern (BERGLUND) Erst recht gilt da für Atophan und große Salicyldosen Pituitrin wirkt infolge Diuresеherabsetzung entgegengesetzt

Die vorgenannten Zahlen stellen noch nicht das Harnsäureminimum dar Nach den Untersuchungen von E KRAUSS wird das erst bei einer Kost erreicht die zur Erreichung des N Minimums notwendig ist d h bei einer praktisch eiweißfreien Kohlenhydratfettkost Unter diesen Ernährungsbedingungen sinkt die endogene Harnsäure bis auf 0 112—0 196 g (bei einem Durchschnittsgewicht von 70 kg) oder auf 1 6—2 8 mg/kg herab Wenn auch zwischen den einzelnen Menschen gewisse Differenzen in der Ausscheidung von endogener Harnsäure entstehen so existiert doch unter gleichen Lebensbedingungen beim normalen Menschen ein individuell konstanter Wert Den zwingenden Beweis daß diese endogene Harnsäure tatsächlich im Gewebe entsteht erbrachte schon HORBACZEWSKI der bei aseptischer Digestion von frischen Organextrakten schon außerhalb des Körpers Harnsäure auftreten sah (z B bei pro 1 g Milz 2 5 mg Ū)

Das Schicksal der von außen zugeführten sogenannten exogenen Nuclein ist dadurch komplizierter daß am Anfang die Aufspaltung und Resorption im *Magendarm*kanal steht Die Spaltung der Nucleoproteine in Eiweiß und Polynucleotide scheint erst im oberen Darm vor sich zu gehen Kompliziert werden die Verhältnisse wegen der Bakterieneinwirkungen in den unteren Darmabschnitten Dieser Faktor *spielt anscheinend eine erhebliche Rolle so daß oral einverleibte Nucleoproteine* niemals die endogene Harnsäureausscheidung im Harn um den entsprechenden exogenen Wert erhöhen Vielmehr erscheint ein wechselnder Teil als Harnstoff im Urin (THANNHAUSER u DORFMÜLLER STEUDEL u ELLINGHAUS u a) die Menge Harnstoff ist dabei anscheinend um so größer je stärker die Darmfäulnis mit ihrer Purinolyse wirkt *Damit ergibt sich ohne weiteres die Problematik aller Versuche die aus oraler Darreichung* von Nucleoproteinen und deren Spaltungsprodukten Schlüsse hinsichtlich Physiologie und Pathologie des Nucleinsäurestoff*wechsels* ziehen wollen Leider hat auch der perorale Weg seine großen Schattenseiten vor allem was die Nucleinsäure selbst und ihre höheren Spaltungsprodukte angeht

Sie machen z. T. Fieber oder wirken so irritierend auf die Gewebe, daß der übrige Stoffwechsel in Mitleidenschaft gezogen wird und primäre und sekundäre Wirkungen oft nicht auseinandergehalten werden können. Parenterale Zufuhr von Nucleotiden, Adenosin und Guanosin führen zu einer Harnsäuremehrausscheidung, die zu 60—100% der injizierten Substanz entspricht.

Eingehende Untersuchungen über den Pfortaderblutgehalt an Nucleinsäurespaltungsprodukten fehlen noch und sind technisch außerordentlich schwierig; immerhin ist der Nachweis von Nucleotiden im peripheren Blute gelungen (THANNHAUSER u. CZONICZER). Der weitere fermentative Abbau der resorbierten Nucleinsäurespaltprodukte dürfte wohl der Hauptsache nach in der Leber erfolgen, vermutlich in der gleichen Weise und mit den gleichen Fermenten, sicher aber wohl mit den gleichen Endprodukten wie beim endogenen Nucleinsäurestoffwechsel.

Dabei ist jedoch die bemerkenswerte und noch keineswegs genügend geklärte Tatsache zu erwähnen, daß exogen einverleibte harnsäurebildende Purinbasen anscheinend sich anders verhalten als endogen entstehende, indem sie im ersteren Falle immer zu einem mehr oder weniger großen Teil unverändert im Harn erscheinen. So hat es den Anschein, als ob die Oxydation der Purinbasen zu Harnsäure dem Organismus oft nur in beschränktem Maße möglich ist.

Von besonderem Interesse ist schließlich noch die Frage, ob und in welchem Umfange im Organismus Nucleinsäuren synthetisch hergestellt werden können. Da Phosphorsäure und Kohlenhydrate dem Organismus reichlich zur Verfügung stehen, kommt es dabei im wesentlichen auf die Möglichkeit der Purin- bzw. Pyrimidinsynthese an. Für den Rheinlachs hat MIESCHER durch seine berühmten Untersuchungen äußerst wahrscheinlich gemacht, daß hier in der Laichzeit aus Muskeleiweiß Kerneiweiß gebildet wird, da der Nucleinsäuregehalt der großen Spermalager schätzungsweise viel größer ist als der der Rückenmuskulatur, die ihnen als einziges Baumaterial zur Verfügung steht. Für das bebrütete Hühnerei ist schon von KOSSEL die Purinsynthese festgestellt worden. Dafür, daß auch im erwachsenen Organismus Nucleinsäuren neu gebildet werden, spricht normalerweise der über beliebig lange Zeit konstante endogene Harnsäurewert, unter pathologischen Umständen die massenhafte Neubildung von sehr kernreichen Gebilden wie bei der Leukämie, ausgedehnten Eiterungen und malignen Tumoren.

An der Befähigung auch des erwachsenen menschlichen Organismus zur Purin- und damit auch zur Nucleoproteinsynthese kann daher wohl kaum mehr gezweifelt werden, für die Purine ist das sicher bewiesen, dagegen ist es vorläufig nur wenig bekannt, welchen Weg oder welche Wege dabei der Körper beschreitet. Hinsichtlich der in dieser Richtung vorliegenden Möglichkeiten und Hypothesen sei auf die Darstellung von THANNHAUSER verwiesen.

c) Die Klinik der Gicht

α) Vorkommen und Ätiologie der Gicht

Im Gegensatz zu einer weitverbreiteten Ansicht in Kreisen von Laien, die sehr rasch und häufig bei Gelenkbeschwerden das Wort Gicht gebrauchen, ist die echte Gelenkgicht eine sehr seltene Erkrankung. Sehr eindrucksvoll geht das aus der großen Statistik von GUDZENT u. HOLZMANN hervor, welche das gesamte Sektionsmaterial des pathologischen Institutes der Charité (32089 Fälle) der Jahre 1901 bis 1925 daraufhin durchsahen und nur 76mal, d. h. in 2,36 ‰ echte Gelenkgicht fanden. In dem Material des Münchner pathologischen Institutes von 22588 Sektionen der Jahre 1914—1934 von EHRMANN waren es 30 Fälle (1,3 ‰), unter 18000 Sektionen von FUTSCHER in London 56 (3,1 ‰). Unter 10036 Sektionen des Presbyterienhospitals in Chicago (1945—1952) befand sich nur 1 Gichtiker (zit.

bei TRAUT u Mitarb) Stets waren es nur Manner Die Krankenhauszahlen sind erheblich hoher bis 34 8‰ nach HILL bis 28 2‰ bei MINKOWSKIS Privatpatienten (Z) die stets in einem mehrfach hoheren Grade betroffen sind als die III Klasse Kranken [BRUGSCH (Z)] Die Zahlen fur Munchen waren fruher 2 4‰ fur Zurich (1934—1942) 1‰ (LOFFLER u KOLLER) BRUGSCH berechnete 2—3‰ LUFF fur Baltimore 2 6‰ COHEN fur Philadelphia nur 0 11‰ hoher sind die Zahlen von *HEINE (11‰)* und BEITZKE *(50‰)* Selbst bei Klinikern die sich ganz besonders mit dieser Krankheit beschaftigen und daher vermehrt Leidende dieser Art sehen macht die Gicht *nur Bruchteile eines Prozentes ihrer Klientel aus* Die franzosischen Autoren SERANE u BONNET verfugen uber 136 Falle mannlicher Gicht KUTZEL u Mitarb sogar uber 520 (1955) Von den Gelenkkranken der Mayo Klinik litten 10% an Gicht [HENCH (Z$_1$)] Erstaunlich ist die Angabe von VAN BREEMAN daß bei der fleischessenden Bevolkerung 1% bei den vegetarischen Hindus sogar 7% *Gichtiker sind Ahnliches berichtete hinsichtlich Java auch* HIMAN

Die Gicht ist eine zeitlich und raumlich weitverbreitete Krankheit wenn auch ein brauchbares Zahlenmaterial aus vielen Grunden nicht zur Verfugung steht Im Altertum sowohl in Griechenland wie in Italien war die Krankheit anscheinend als eine Dekadenzerscheinung beim Absinken der Kulturhohen weit verbreitet wahrend die gleichen Lander heute im Vergleiche zu anderen weit weniger betroffen sind Der Orientale besonders der Japaner und der vegetarische Hindu wird viel seltener davon befallen als der Europaer In der alten Welt stellen England Holland und fruher Deutschland das Hauptkontingent dar Da nur ein kleiner Bruchteil der Gichtiker ins Krankenhaus kommt die Krankheit selbst kein scharf umrissenes Profil hat wie etwa Diabetes und Fettsucht so ist selbst mit sorgfaltigen Statistiken wenig anzufangen und allgemeine oft ganz kontrare *Eindrucke bestimmen das Urteil Immerhin haben wir in den letzten* 35 Jahren in Deutschland 2mal eine eindrucksvolle wohl von keiner Seite ernstlich bestrittene Beobachtung gemacht die rapide Abnahme vor allem der typischen akuten Anfalle in den letzten Kriegsjahren und kurz hinterher in 2 Weltkriegen vor allem im letzten Es ist das die gleiche Erscheinung wie bei den beiden Schwesterkrankheiten *Diabetes und Fettsucht und atiologisch* von sehr *großer Bedeutung* Ob die Gicht auch in anderen Landern abgenommen hat ist m W noch umstritten.

Kein Lebensalter scheint von der Gicht verschont zu bleiben Schon beim Saugling ist sie beobachtet worden (GAIRDNER) und noch beim Achtziger kann sie auftreten *Das Maximum der akuten Anfalle scheint aber* wie vor allem das große *Zahlenmaterial von* SCUDAMORE *(515 Falle) zeigt um die Wende des* 4 —5 Lebensjahrzehntes zu liegen Auffallend und atiologisch wichtig ist die ganz vorwiegende Beteiligung des mannlichen Geschlechts Unter den erwahnten 76 Gichtleichen der Charité befand sich keine einzige Frau EBSTEIN sah unter 194 Gichtkranken nur 12 Frauen Bei franzosischen Autoren (DURAND FARDEL und BOUCHARD) entfielen auf etwa 20 Manner nur eine gichtische Frau in der großen amerikanischen Statistik von WILLIAMSON ist sogar die Relation 115 1 Im ganzen [Zusammenstellung bei LOFFLER u KOLLER (Z)] schwanken die Zahlen zwischen 1—5% Ich habe keine LOFFLER u KOLLER nur eine gichtige Frau gesehen (unter 57 Fallen) Nur UMBER (Z) berichtet uber einen auffallend hohen Prozentsatz von Frauen in seiner Privatklinik doch scheint es sich dabei um Zufalligkeiten zu handeln

Ätiologisch steht nach allgemeiner Ansicht die *Hereditat* an erster Stelle Die Angaben wechseln nur darin wie hoch dieser Faktor anzusetzen ist Altere Statistiken (vgl LOFFLER u KOLLER) schwanken zwischen 40—100% GARROD rechnete mit 50% einzelne Franzosen so GAIRDNER mit 90—100% SCUDAMORE und *BOUCHARD mit* 44% GUDZENT (Z) *mit* 33⅓% WILLIAMSON COHEN (19%) und BRØCHNER MORTENSEN allerdings nur mit 10—11% Dehnt man die erbliche

Belastung auf Stoffwechselkrankheiten überhaupt aus, so werden die Zahlen noch größer. Ich selbst habe nie einen Kranken mit echter typischer Gicht gesehen, in dessen Aszendenz nicht mindestens eine der drei großen Stoffwechselkrankheiten zu eruieren war. Für die außerordentliche Macht der Erblichkeit spricht auch die interessante Beobachtung von BRAUN und LECORCHÉ (zit. bei LICHTWITZ), daß doppelseitig erblich Belastete selbst durch die rationellste Lebensweise nicht vor dem Ausbruche der Gicht bewahrt werden konnten. Gicht ist im allgemeinen eine Erkrankung des mittleren und höheren Lebensalters. Aber sie kann, wie kürzlich J. HARTLEIB berichtete, schon im 18. Lebensjahr auftreten mit typischen Gichtknoten im Knochenmark von Tibia und Zehen, die Mononatriumuratkristalle enthielten.

Der Hundertsatz der Belastung fällt im allgemeinen um so höher aus, je wohl situierter die Kranken sind und je besser sie über die Krankheitsverhältnisse in ihrer Familie orientiert sind.

Gewöhnlich erfolgt die Vererbung durch den Vater bzw. dessen Aszendenz. GARROD erwähnt einen Kranken, der ihm die bezeichnende Angabe machte, daß seit 4 Jahrhunderten immer der älteste Sohn der Familie die Gicht bekommen habe, so wie er in den Besitz der Familiengüter gelangt war.

Der Erbgang der Disposition für die Gicht ist nach WEITZ dominant, nach O. VON VERSCHNER unregelmäßig dominant, d. h. die Krankheit bedarf zur Auslösung eines schädigenden Umweltfaktors.

Kombinationen der Gicht mit Diabetes mellitus sind schon seit Anfang vorigen Jahrhunderts durch PROUT u. STOSCH bekannt und später besonders von GARROD und französischen Autoren immer wieder bestätigt. So fanden WEIL u. RAMIREZ bei 50 *Gichtikerfamilien 10mal Diabetes. 3 Kranke hatten beide Krankheiten.* Von UMBERS (Z) 42 Kranken litten 7 gleichzeitig an D. m.

Der Prozentsatz der Gichtiker bei den Zuckerkranken wird von den verschiedensten Autoren sehr verschieden angegeben, zwischen 18% bei BOUCHARD, 8% (VON NOORDEN), 2,3% (NAUNYN) und 0,5% (CANTANI) [Lit. bei LÖFFLER u. KOLLER (Z)], die bei ihren 32 Gichtikern 2mal D. m. (6%) feststellten. Meist ist der D. m. die 2. Krankheit, und es handelt sich gewöhnlich um einen harmlosen Altersdiabetes.

Inniger noch sind die *Beziehungen zwischen Gicht und Fettsucht*. Das geht schon aus der Tatsache hervor, daß Neuauftreten von Gicht in den beiden Weltkriegen und in den Jahren hinterher größte Rarität war. Es kam dazu fast nur bei Menschen, denen es gelang, in den Hungerjahren noch einigermaßen friedensgemäß zu leben. BRØCHNER-MORTENSEN verzeichnet bei seinen 84 Gichtikern in 74% ein Übergewicht, nur 5% waren untergewichtig. Noch höher waren die Zahlen von WILLIAMSON mit 92%. LÖFFLER u. KOLLER haben bei ihren 31 Gichtkranken 17mal sicheres Übergewicht (über 10% des Sollgewichts) gesehen, 5 davon boten Gewichte von 95—114 kg.

Meine eigenen 23 Kranken waren im Frieden fast alle übergewichtig, kein einziger untergewichtig.

THANNHAUSER (Z) hat darauf aufmerksam gemacht, daß es sich bei der Fettsucht der Gichtiker stets um die exogene Form der Überernährungsfettsucht handelt. Das gilt auch für meine eigenen Beobachtungen. UMBER (Z) hat daher mit Recht in der Überernährung das Bindeglied zwischen den 3 großen Stoffwechselkrankheiten erblickt, wobei natürlich zu bedenken ist, daß Überernährung nicht notwendig zur Fettsucht führt, sondern meist nur da, wo ein Erbfaktor vorhanden ist.

Schließlich sind auch *Beziehungen der Gicht zu allergischen Reaktionen* vorhanden, denen man vor allem in den letzten Jahrzehnten nachgegangen ist [Lit. und Beispiele

bei LÖFFLER u KOLLER (Z)] Es handelt sich dabei im wesentlichen um Asthma bronchiale Heufieber Migrane Urticaria QUINCKEsches Ödem Vasoneurosen Ekzeme *nutritive Allergien* und nach manchen Autoren auch um intermittierenden Gelenkhydrops Alle diese Allergien werden nach HANHART dominant vererbt

Sie werden einschließlich der Gicht von der französischen Klinik unter dem *unpräzisen und ungeeigneten Begriff des Arthritisme* zusammengefaßt

Eine Koppelung von gichtischer und allergischer Erbanlage liegt wie LÖFFLER u KOLLER (Z) mit Recht betonen wohl sicherlich nicht vor Auch ist es fraglich ob es überhaupt eine generelle *gemeinsame Erbanlage für alle allergischen Krankheiten* gibt wenn auch die Vielseitigkeit der Äußerungen in der gleichen Familie *eine solche Vermutung nahelegen könnte*

Hinsichtlich der Konstitution sei erwähnt daß die meisten Gichtiker Pykniker sind robust und wohlgenährt mit großem Kopf und breiter Brust blutreich und korpulent wie schon CULLEN sie beschrieb

Das *zweite* große ätiologische Moment und zwar hauptsächlich im Sinne der Auslösung der Krankheit wirkend ist der *Ernährungsfaktor* Sehr gut geht das aus folgender 482 männliche Gichtiker umfassender Statistik von LINDSAY hervor

Kutscher Stallknechte Fuhrleute	81
Wirte Bäckermeister Brauer Böttcher	61
Kellner Hotelangestellte Stewards	25
Arbeiter	45
Alle anderen Berufe	unter 10

Es sind also vorwiegend die Berufe in denen man starken Alkoholgenuß und Überernährung in besonderem Maße findet

Auch die Geschichte und Ausbreitung der Gicht sowie die alltägliche Erfahrung lehren daß als exogene Faktoren üppige Lebensweise vor allem reichlicher Fleischgenuß und Alkoholabusus eine sehr große Rolle spielen Es ist schon richtig daß die Gicht vorwiegend wenn auch keineswegs ausschließlich eine Krankheit der oberen Zehntausend und der Schlemmer ist Sehr oft sehen wir nach einem besonders üppigen Mahl oder nach einem größeren Alkoholgenuß den akuten Gichtanfall auftreten Allerdings können Anstrengungen ganz anderer Art *seelische Erregungen* und intensive geistige Arbeit genau so wirken wie der interessante Selbstbericht von SYDENHAM zeigt der seine Anfälle besonders dann bekam wenn er an seinem großen Werk über Gicht arbeitete Liebhabereien für besonders purinhaltige Nahrungsmittel (Kalbsbries Hirn Leber Niere usw) sind wie jede Belastung des Purinstoffwechsels in der Richtung besonders gefährlich

Die überragende Bedeutung der alkoholischen Getränke steht gleichfalls außer Frage Nur so läßt sich in der Hauptsache *das außerordentliche Überwiegen* des männlichen Geschlechts bei den Gichtikern erklären Spirituosen sind *um so gefährlicher* je höher der Alkoholgehalt ist so stehen Südweine und schwere Rhein *und Pfalzweine an erster Stelle Branntwein* Kognaks und Liköre rangieren erst dahinter wahrscheinlich da sie weniger Nebenstoffe (Aromastoffe ätherische Öle usw) enthalten die anscheinend auch eine Rolle spielen Bei den Bieren kommt auch der Puringehalt in Frage Warum der Alkohol so ungünstig wirkt ist noch nicht genügend klar auch hier bestehen individuelle Unterschiede und abweichende Meinungen hervorragender Gichtforscher [wie z B BOUCHARD und *GARROD (Z)*] Möglich ist sowohl ein schädigender Einfluß auf die fermentativen Prozesse im Körper wie auf die Ausscheidung der Harnsäure durch die *Nieren* Auch starker Nicotinabusus wird beschuldigt obwohl hier die Beziehungen wohl noch nicht genügend geklärt sind

Eine sehr große Rolle wurde *früher dem Blei* zugeschrieben Unter den 76 Autopsien von GUDZENT (Z) bestand 6mal eine Bleigicht In manchen Statistiken

wie von MAGNUS LEVY, MINKOWSKI (Z), LINDSAY u. a. gehen die Zahlen bis 20 und 30% hinauf. Unter 800 Bleihüttenarbeitern im Oberharz (zit. bei LICHTWITZ) wurden in 8 Jahren sogar 100 Fälle von Bleigicht beobachtet. STIEBLIN berechnet die Häufigkeit dieser Gichtform bei chronisch Bleikranken auf 1 : 40. Wie WILLIAMSON u. Mitarb. habe ich den Eindruck, als ob die Bedeutung des Bleis doch erheblich überschätzt wird. Wir hatten in Würzburg Gelegenheit, auffallend viel Bleivergiftungen (etwa 10 im Jahre) zu behandeln und über weit mehr Bericht zu bekommen. Darunter ist bisher kein einziger Fall von echter Gicht vorgekommen. Allerdings handelte es sich meist um jugendliche Organismen in den zwanziger Jahren und z. T. um subakute Fälle. Ob es richtig ist, daß sich die Bleigicht durch einen schweren Verlauf auszeichnet, wie UMBER u. a. behauptet haben, vermag ich nicht zu entscheiden. MINKOWSKIS (Z) und GUDZENTS (Z) Erfahrungen lauteten anders. Die Hauptursache der Bleigicht dürften wohl Gefäß- und Nierenschädigungen sein.

Kälteeinflüsse spielen sicher bei der Auslösung von Gichtanfällen eine Rolle. Die Häufung von Anfällen gerade in den sogenannten Übergangszeiten (Frühjahr und Herbst) gleichzeitig mit der Zunahme der eigentlichen Erkältungskrankheiten ist nur so zu verstehen. Einmal sah ich im unmittelbaren Anschluß an einen Fall ins Wasser den ersten Gichtanfall auftreten.

Anfallauslösend wirken auch *Traumen* sowohl körperlicher wie seelischer Art, vor allem, wenn beides zusammenkommt. Körperliche Gewalteinwirkungen auf bestimmte Körpergelenke können für die Lokalisation der gichtischen Gelenkschädigungen oft maßgebend sein.

Erst recht führen sehr oft *interkurrente infektiöse Krankheiten*, und seien es auch nur fieberhafte Katarrhe der oberen Luftwege, Anginen usw., zu Gichtanfällen, vor allem, wenn sie mit starken Leukocytosen und hohem Fieber verbunden sind. Am meisten gilt das für die Pneumonie, am wenigsten anscheinend für den Typhus. Die vermehrte Harnsäurebildung im infektiösen Fieber (vgl. z. B. E. KRAUS) bedingt teils durch vermehrte allgemeine Abnutzung der Körperzellen, teils speziell durch starken Leukocytenzerfall, vielleicht auch durch Allergene dürften dafür die Ursache sein. Auch Akromegalie und Leukämie kann Gichtanfälle auslösen.

Der Organismus des Gichtikers befindet sich anscheinend ganz allgemein hinsichtlich seines Nucleinstoffwechsels in einer großen *Labilität*, so daß jede Abweichung von dem regelmäßigen Ablauf der Organfunktionen sogleich mit einem Anfall beantwortet werden kann. So sieht man manchmal bei Frauen die Anfälle im Anschluß an die Mens[e]s auftreten (UMBER), bei Männern nach sexuellen Exzessen.

β) Die klinischen Erscheinungen der Gicht.

Die Gicht bietet ein außerordentlich vielseitiges Bild. Die Umrisse verfließen nach allen Seiten. Der später noch zu besprechende Arthritismus der Franzosen hat zur Auflösung wesentlich beigetragen. Die atypische Gicht läßt sich von anderen Gelenkerkrankungen überhaupt nicht immer sicher abtrennen.

Wenn auch zugegeben werden muß, daß echte Gelenkgicht ganz uncharakteristisch verlaufen kann, so tut man doch angesichts der nachweislich großen Seltenheit der Krankheit gut, mit der Annahme einer Gicht besonders bei Frauen sehr zurückhaltend zu sein und nur bei sehr charakteristischen Zügen diese Diagnose zu stellen.

Scharf umrissen sowohl hinsichtlich seiner Beschwerden wie hinsichtlich seines klinischen Befundes ist der akute Gichtanfall, die sogenannte reguläre Gicht.

aa) Der akute Gichtanfall
(Reguläre Gicht von GARROD *und* MINKOWSKI*)*

Der erste große Kliniker der Gicht SYDENHAM kannte die akute Gicht aus eigener Erfahrung und gab mit seiner feinen Beobachtungsgabe und dem Nachdruck des Selbsterlebten davon folgende unübertroffene klassische Schilderung (zit nach GARROD) Gegen Ende Januar oder zu Anfang Februar brach die Krankheit aus Die Vorboten des Anfalles waren Indigestionen und Kruditäten des Magens an welchen der Kranke seit einigen Wochen gelitten hatte Er fühlte seinen Körper geschwollen schwer und aufgebläht und diese Symptome nahmen bis zum Ausbruch des Anfalls zu Dem Anfall selbst gingen einige Tage Torpor und ein Gefühl von Flatus längs der Beine und der Schenkel vorher außerdem war eine krankhafte Affektion zugegen und am Tag vor dem Anfall war der Appetit unnatürlich stark Der Kranke ging zu Bett und hatte einen gesunden Schlaf Um 2 Uhr morgens wurde er durch einen heftigen Schmerz in der großen Zehe geweckt Rist Ferse und Knöchel schmerzten seltener Der Schmerz gleicht dem einer Verrenkung und doch fühlen sich die leidenden Teile als wenn kaltes Wasser auf sie gegossen wäre Darauf folgten Frostschauer und ein wenig Fieber Der anfangs *mäßige Schmerz wurde heftiger und damit steigerten sich auch die Frostschauer* Nach einiger Zeit erreichten die Symptome ihre Höhe der Schmerz hielt sich an die Knochen und Bänder des Tarsus und Metatarsus und war bald spannend und reißend bald nagend bald drückend und einschnürend Der leidende Teil war so empfindlich daß er weder das Gewicht der Bettücher noch die Erschütterung des Bodens durch das Gehen einer Person im Zimmer ertragen konnte Die Nacht war peinlich schlaflos und höchst unruhig Das Herumwerfen des Körpers hielt ebenso an wie der Schmerz in dem leidenden Teile der Kranke suchte vergebens durch Lageänderungen der Glieder und des ganzen Körpers einen Nachlaß des Schmerzes zu gewinnen dieser Nachlaß erfolgte erst am Morgen des nächsten Tages und eine solche Zeit ist erforderlich zu der mäßigen Digestion der Materia peccans Der Kranke fühlte plötzlich eine leichte Remission die er irrtümlich der letzten Lageveränderung zuschrieb darauf folgte eine milde Transpiration und Schlaf Beim Erwachen war er freier von Schmerz fand aber den leidenden Teil geschwollen Bis jetzt hat die sichtbare Geschwulst ihren Sitz nur in den Venen des leidenden Gelenks Wenn die Erzeugung der Gichtstoffe reichlich ist so dauert der Schmerz am nächsten Tag und wohl auch die nächsten 2 Tage fort exacerbiert gegen Abend und remittiert gegen Morgen Einige Tage später schwillt der andere Fuß an und leidet in gleicher Weise Der Schmerz in dem zweitbefallenen Fuß beschwichtigt das Leiden in dem zuerst befallenen Je heftiger der Schmerz in dem einen desto vollkommener der Nachlaß in dem anderen Zuweilen ist am ersten Krankheitstag die Materia peccans so reichlich daß der eine Fuß zu ihrer Ausscheidung nicht ausreicht die Krankheit befällt dann beide Füße mit gleicher Heftigkeit doch gewöhnlich einen nach dem anderen Nachdem sie beide Füße befallen hat werden die Anfälle sowohl hinsichtlich ihrer Eintrittszeit als auch ihrer Dauer unregelmäßig eines nur ist konstant die Exacerbation der Schmerzen gegen Abend und ihre Remission gegen Morgen Nun bildet eine Reihe von leichteren Anfällen einen wahren Gichtanfall der lang oder kurz ist je nach dem Alter des Kranken Daß ein Anfall von 2—3 monatiger Dauer nur als ein Anfall zu betrachten sei das ist ein Irrtum er ist eher eine Reihe von leichteren Anfällen von diesen ist jeder spätere milder als der vorhergehende so daß die Materia peccans allmählich ausgeschieden wird und Genesung erfolgt Bei starken Konstitutionen die noch wenig Anfälle bestanden haben dauert ein Anfall nicht länger als 14 Tage bei vorgeschrittenem Alter und geschwächter Konstitution kann er 2 Monate

wahren. Im hohen Alter und bei Konstitutionen, welche durch frühere Gichtanfälle sehr heruntergekommen sind, kann die Krankheit bis tief in den Sommer hinein anhalten. In den ersten 14 Tagen ist der Harn hochgefärbt, enthält viel Grieß und liefert ein rotes Sediment. Seine Menge beträgt weniger als den dritten Teil der vom Kranken genossenen Getränke. Während dieser Zeit ist der Unterleib verstopft. Mangel an Appetit, allgemeines Frösteln gegen Abend, Müdigkeit und Wehegefühl in den leidenden Teilen sind ständige Begleiter des Anfalls. Wenn der Anfall schwindet, juckt der Fuß, besonders zwischen den Zehen, unerträglich, und die Haut des Fußes schuppt sich ab. Kraft und Appetit kehren zurück, und zwar im geraden Verhältnis zur Heftigkeit der letzten Anfälle. In demselben Verhältnis wird die Frist bis zum nächsten Anfall länger oder kürzer sein; wenn der Anfall heftig war, so wird der nächste Anfall nicht mehr als zu derselben Zeit im nächsten Jahre erscheinen."

Auch sonst fehlt es in der Literatur nicht an lebendigen Selbstschilderungen vor allem über die Natur der offenbar sehr heftigen Schmerzen, für die anschauliche Vergleiche („Eingießen von geschmolzenem Blei", „Einspannung im Schraubstock" usw.) angeführt werden.

Meist geht wie in der angeführten Schilderung von SYDENHAM dem eigentlichen Anfall eine dyspeptische Aura voraus. Diese kann sich auch in der psychischen Sphäre äußern in Gestalt von vermehrter Reizbarkeit, allgemeiner Unlust und Depression, so daß UMBER von gewitterartigen Erregungszuständen im ganzen vegetativen System gesprochen hat. Seltener überfallen die Anfälle ohne Vorboten wie ein Blitz aus heiterem Himmel die Kranken. Beim ersten Anfall scheint das häufiger der Fall zu sein als bei späteren. Von den auslösenden Ursachen war schon im vorigen Kapitel die Rede. Am häufigsten, in der großen Statistik von SCUDAMORE unter 516 Fällen 373mal, wird das Grundgelenk der Großzehe betroffen (daher der Name Podagra), anscheinend wegen der statischen Momente, des Körpers, die dieses Gelenk ganz besonders belasten. In abnehmender Häufigkeit folgen die anderen Fußgelenke (Sprunggelenk, Fußwurzelgelenke), die Kniegelenke (Gonagra), Finger- und Handgelenke, andere Zehengelenke, Schultergelenke usw. Kein Gelenk bleibt ganz frei von Erkrankungen, auch nicht Wirbel- und Kiefergelenke. Regel ist aber, daß meist gleichzeitig nur ein Gelenk affiziert wird, doch ist auch polyarthrikulares Auftreten mehrfach beschrieben und manchmal mit Polyarthritis rheumatica verwechselt worden. Sehr selten wandert wie bei dieser Erkrankung der Prozeß in Schüben von einem zum andern Gelenke. Das erkrankte Gelenk und seine Nachbarschaft ist geschwollen, hochrot mit bläulichem Einschlag, oft unter starker Verdickung und Erweiterung der zugehörigen Venen. Auch das vierte Entzündungszeichen, der calor, fehlt selten. Die lokale Empfindlichkeit ist so groß, daß auf der Höhe des Anfalls schon der geringe Druck des Bettuchs als unerträglich empfunden wird.

Die Nachbarschaft der Gelenke, Haut, Sehnen, Muskeln, Schleimbeutel, wird nicht nur sekundär oft mitaffiziert, sondern kann sogar primärer Herd des Anfalls sein. Röntgenbilder im frischen Anfall an einem noch nicht chronisch erkrankten Gelenke aufgenommen, lassen außer einer Weichteilschwellung und eventuell einer gewissen Unschärfe der Gelenkkonturen keine Anomalien erkennen. Die allgemeine Reaktion des Körpers äußert sich meist in einer mäßigen neutrophilen Leukocytose mit Linksverschiebung, Steigerung der Senkunggeschwindigkeit und in einem sogar vereinzelt bis zu 41° hinaufgehenden Fieberanstieg mit Zunahme der Pulsfrequenz. Ob dies Fieber, wie BOUCHARD behauptet, eine zweckmäßige Reaktion ist, weil es die Harnsäure zerstöre, scheint mir zweifelhaft. Leichtere Anfälle können natürlich oft ganz ohne Fieber oder mit nur geringer Unruhe in der Temperaturkurve einhergehen. Mit dem Fieber kann eine Albuminurie verbunden

aa) Der akute Gichtanfall

(Reguläre Gicht von Garrod und Minkowski)

Der erste große Kliniker der Gicht, Sydenham, kannte die akute Gicht aus eigener Erfahrung und gab mit seiner feinen Beobachtungsgabe und dem Nachdruck des Selbsterlebten davon folgende *unübertroffene klassische Schilderung* (zit. nach Garrod): Gegen Ende Januar oder zu Anfang Februar brach die Krankheit aus. Die Vorboten des Anfalles waren Indigestionen und Kruditäten des Magens, an welchen der Kranke seit einigen Wochen gelitten hatte. *Er fühlte* seinen Körper geschwollen, schwer und aufgebläht, und diese Symptome nahmen bis zum Ausbruch des Anfalls zu. Dem Anfall selbst gingen einige Tage *Torpor* und ein Gefühl von Flatus längs der Beine und der Schenkel vorher; außerdem war eine *krankhafte Affektion* zugegen, und am Tag vor dem Anfall war der Appetit unnatürlich stark. Der Kranke ging zu Bett und hatte einen gesunden Schlaf. Um 2 Uhr morgens wurde er durch einen heftigen Schmerz in der großen Zehe geweckt; Rist, Ferse und Knöchel schmerzten seltener. Der Schmerz gleicht dem einer Verrenkung, und doch fühlen sich die leidenden Teile, als wenn kaltes Wasser auf sie gegossen wäre. Darauf folgten Frostschauer und ein wenig Fieber. Der anfangs mäßige Schmerz wurde heftiger und damit steigerten sich auch die Frostschauer. Nach einiger Zeit erreichten die Symptome ihre Höhe, der Schmerz hielt sich an die Knochen und Bänder des Tarsus und Metatarsus und war bald spannend und reißend, bald nagend, bald drückend und einschnürend. Der leidende Teil war so empfindlich, daß er weder das Gewicht der Bettücher noch die Erschütterung des Bodens durch das Gehen einer Person im Zimmer ertragen konnte. Die Nacht war peinlich, schlaflos und höchst unruhig. Das Herumwerfen des Körpers hielt ebenso an wie der Schmerz in dem leidenden Teile; der Kranke suchte vergebens durch Lageänderungen der Glieder und des ganzen Körpers einen Nachlaß des Schmerzes zu gewinnen; dieser Nachlaß erfolgte erst am Morgen des nächsten Tages, und eine solche Zeit ist erforderlich zu der mäßigen Digestion der Materia peccans. Der Kranke fühlte plötzlich eine leichte Remission, die er irrtümlich der letzten Lageveränderung zuschrieb; darauf folgte eine milde Transpiration und Schlaf. Beim Erwachen war er freier von Schmerz, fand aber den leidenden Teil geschwollen. Bis jetzt hat die sichtbare Geschwulst ihren Sitz nur in den Venen des leidenden Gelenks. Wenn die Erzeugung der Gichtstoffe reichlich ist, so dauert der Schmerz am nächsten Tag und wohl auch die nächsten 2 Tage fort, exacerbiert gegen Abend und remittiert gegen Morgen. Einige Tage später schwillt der andere Fuß an und leidet in gleicher Weise. Der Schmerz in dem zweitbefallenen Fuß beschwichtigt das Leiden in dem zuerst befallenen. Je heftiger der Schmerz in dem einen, desto vollkommener der Nachlaß in dem anderen. Zuweilen ist am ersten Krankheitstag die Materia peccans so reichlich, daß der eine Fuß zu ihrer Ausscheidung nicht ausreicht; die Krankheit befällt dann beide Füße mit gleicher Heftigkeit, doch gewöhnlich einen nach dem anderen. Nachdem sie beide Füße befallen hat, werden die Anfälle sowohl hinsichtlich ihrer Eintrittszeit als auch ihrer Dauer unregelmäßig; eines nur ist konstant: die Exacerbation der Schmerzen gegen Abend und ihre Remission gegen Morgen. Nun bildet eine Reihe von leichteren Anfällen einen wahren Gichtanfall, der lang oder kurz ist, je nach dem Alter des Kranken. Daß ein Anfall von 2—3monatiger Dauer nur als ein Anfall zu betrachten sei, das ist ein Irrtum; er ist eher eine Reihe von leichteren Anfällen, von diesen ist jeder spätere milder als der vorhergehende, so daß die Materia peccans allmählich ausgeschieden wird und Genesung erfolgt. Bei starken Konstitutionen, die noch wenig Anfälle bestanden haben, dauert ein Anfall nicht länger als 14 Tage, bei vorgeschrittenem Alter und geschwächter Konstitution kann er 2 Monate

wahren Im hohen Alter und bei Konstitutionen welche durch fruhere Gichtanfalle sehr heruntergekommen sind kann die Krankheit bis tief in den Sommer hinein anhalten In den ersten 14 Tagen ist der Harn hochgefarbt enthalt viel Grieß und liefert ein rotes Sediment Seine Menge betragt weniger als den dritten Teil der vom Kranken genossenen Getranke Wahrend dieser Zeit ist der Unterleib verstopft Mangel an Appetit allgemeines Frosteln gegen Abend Mudigkeit und Wehegefuhl in den leidenden Teilen sind standige Begleiter des Anfalls Wenn der Anfall schwindet juckt der Fuß besonders zwischen den Zehen unertraglich und die Haut des Fußes schuppt sich ab Kraft und Appetit kehren zuruck und zwar im geraden Verhaltnis zur Heftigkeit der letzten Anfalle In demselben Verhaltnis wird die Frist bis zum nachsten Anfall langer oder kurzer sein wenn der Anfall heftig war so wird der nachste Anfall nicht mehr als zu derselben Zeit im nachsten Jahre erscheinen

Auch sonst fehlt es in der Literatur nicht an lebendigen Selbstschilderungen vor allem uber die Natur der offenbar sehr heftigen Schmerzen fur die anschauliche Vergleiche (Eingießen von geschmolzenem Blei Einspannung im Schraub stock usw) angefuhrt werden

Meist geht wie in der angefuhrten Schilderung von SYDENHAM dem eigentlichen Anfall eine dyspeptische Aura voraus Diese kann sich auch in der psychischen Sphare außern in Gestalt von vermehrter Reizbarkeit allgemeiner Unlust und Depression so daß UMBER von gewitterartigen Erregungszustanden im ganzen vegetativen System gesprochen hat Seltener uberfallen die Anfalle ohne Vorboten *wie ein Blitz aus heiterem Himmel die Kranken Beim ersten Anfall* scheint das haufiger der Fall zu sein als bei spateren Von den auslosenden Ursachen war schon im vorigen Kapitel die Rede Am haufigsten in der großen Statistik von SCUDAMORE unter 516 Fallen 373 mal wird das Grundgelenk der Großzehe be troffen (daher der Name Podagra) anscheinend wegen der statischen Momente des Korpers die dieses Gelenk ganz besonders belasten In abnehmender Haufigkeit folgen die anderen Fußgelenke (Sprunggelenk Fußwurzelgelenke) die Knie gelenke (Gonagra) Finger und Handgelenke andere Zehengelenke Schulter gelenke usw Kein Gelenk bleibt ganz frei von Erkrankungen auch nicht Wirbel und Kiefergelenke Regel ist aber daß meist gleichzeitig nur ein Gelenk affiziert wird doch ist auch polyarthrikulares Auftreten mehrfach beschrieben und manch mal mit Polyarthritis rheumatica verwechselt worden Sehr selten wandert wie bei dieser Erkrankung der Prozeß in Schuben von einem zum andern Gelenke Das erkrankte Gelenk und seine Nachbarschaft ist geschwollen hochrot mit blau lichem Einschlag oft unter starker Verdickung und Erweiterung der zugehorigen Venen Auch das vierte Entzundungszeichen der calor fehlt selten Die lokale Empfindlichkeit ist so groß daß auf der Hohe des Anfalls schon der geringe Druck des Bettuchs als unertraglich empfunden wird

Die Nachbarschaft der Gelenke Haut Sehnen Muskeln Schleimbeutel wird nicht nur sekundar oft mitaffiziert sondern kann sogar primarer Herd des Anfalls sein Rontgenbilder im frischen Anfall an einem noch nicht chronisch erkrankten Gelenke aufgenommen lassen außer einer Weichteilschwellung und eventuell einer gewissen Unscharfe der Gelenkkonturen keine Anomalien erkennen Die all gemeine Reaktion des Korpers außert sich meist in einer maßigen neutrophilen Leukocytose mit Linksverschiebung Steigerung der Senkunggeschwindigkeit und in einem sogar vereinzelt bis zu 41 hinaufgehenden Fieberanstieg mit Zunahme der Pulsfrequenz Ob dies Fieber wie BOUCHARD behauptet eine zweckmaßige Reaktion ist weil es die Harnsaure zerstore scheint mir zweifelhaft Leichtere Anfalle konnen naturlich oft ganz ohne Fieber oder mit nur geringer Unruhe in der Temperaturkurve einhergehen Mit dem Fieber kann eine Albuminurie verbunden

wir haben zwei Schwestern geheiratet Die Angaben in der Literatur schwanken zwischen 10 und 25%, jedenfalls sind die Zahlen weit hoher als bei *Nichtgichtikern* gleichen Alters Meist handelt es sich um Uratsteine in einem kleineren Prozentsatz der aber weit niedriger ist als es sonst der Verteilung auf die einzelnen *Formen entspricht um Oxalat* und *Phosphatkonkremente* Diese Haufung der Uratsteine haben EBSTEIN und NICOLAIER u a mit der vermehrten Ablagerung von Harnsaurekonkrementen in der Gichtikerniere in Verbindung gebracht

Nachst den Nieren sind es vor allem die *Zirkulationsorgane* welche beim Gichtiker haufig erkranken und zwar etwa in einem Drittel der Falle *wobei Jugendliche* keineswegs eine Ausnahme bilden In dem großen Sektionsmaterial von NORMAN MOORE (zit bei GUDZENT) finden sich arteriosklerotische Veranderungen in einem *außerordentlich hohen Prozentsatz* sogar schon in den ersten Lebensjahrzehnten

im Alter von 20—40 Jahren	(16 Falle)	in	47%
40—60	(46)		79%
60—80	(15)		93%
Sa	77 Falle	=	67,5%

GUDZENT fand an seinem gleichgroßen Charitématerial sogar eine Sklerose oder Atheromathose der Gefaße in 100% wobei ebenso selten die Nierengefaße die *unter seinen 77 Fallen 73mal erkrankt waren, allein befallen waren als allein frei* blieben Nur in 9 Fallen war das Herz normal Unter seinen 77 Fallen bestand intra vitam bei der ersten Untersuchung 31mal d h in 40% der Falle eine Hypertonie Von zwolf langere Jahre hindurch beobachteten Kranken mit anfangs normalem Blutdruck bildete sich bei sieben allmahlich eine Hypertonie heraus 22 seiner Kranken starben an Herz und Gefaßleiden die Halfte davon an Apoplexie

Alle diese Zahlen fuhren eine so beredte Sprache daß es wohl keinem Zweifel unterliegt daß Gichtiker ganz besonders stark zu Gefaßerkrankungen neigen (vgl *auch* GRAFE) *Dies Zusammentreffen ist derart haufig daß hier kein Zufall waltet* sondern eine kausale Verknupfung bestehen muß ebenso wie beim Diabetes mellitus wenn auch zugegeben werden muß daß gerade beim Gichtiker oft die Voraussetzungen (Überernahrung Alkohol Nicotin Lues Blei usw) gegeben sind unter denen auch sonst fruhzeitige Atheromatose aufzutreten pflegt LEWELLYN (Z) sowie LOFFLER u KOLLER (Z) denken an koordinierte Storungen durch die gleiche Noxe die auch die Gelenke schadigt CHAUFFARD schuldigte unter Berufung auf die bekannten Tierexperimente (bes beim Kaninchen) die Hypercholesterinamie *der Gichtiker als causa movens der Atheromatose* an Pathologisch anatomisch sind die Gefaßveranderungen der Gichtiker nicht anders als beim Nichtgichtiker

Harnsaureauflagerungen auf den *Gefaßklappen* wie COUPLAND (zit bei LE GENDRE) sie an den Aortenklappen oder LANCEREAUX (zit bei LE GENDRE) an den Mitralklappen beschrieben haben sind solche Raritaten daß sie in Deutschland anscheinend nie beobachtet worden sind TRAUT u Mitarb fanden sie neuerdings (1954) in der Intima der Gefaße und in organisierten Thromben Autoptisch erweist sich naturlich auch das Herz selten als intakt Meist handelt es sich um sekundare Hypertrophien als Folge der Blutdrucksteigerungen in etwa der Halfte der Falle um Mitbeteiligung des Myokards oder der Klappen

Angesichts dieser Befunde ist es selbstverstandlich daß wir bei Gichtikern sehr haufig Klagen uber Beschwerden von seiten des Herzens oder des Gefaßsystems haben vom Herzklopfen beim akuten Anfall bis zur leichten Angina pectoris mit Myokardinfarkt und schließlich der *Dyspnoe der schweren* Herzinsuffizienz Haufiger sind unbestimmte Beschwerden wie Druck auf der Brust und im Kopf

Kopfschmerzen Schwindel Angstgefuhle Neigung zu Atemnot usw Doch gibt es daneben auch viele Gichtiker die bis zuletzt uberhaupt keine Storungen von seiten ihrer Zirkulationsorgane empfinden

Auch der *Respirationstraktus* kann der Sitz von Storungen sein BRUGSCH (Z) behauptet daß nahezu jedem akuten Gichtanfall katarrhalische Erscheinungen im Rachen oder an den mit ihm kommunizierenden Schleimhauthohlen voraufgehen teils als einfacher Schnupfen teils als Rachenkatarrh Angina oder Laryngitis Ich habe mich von der großen Haufigkeit dieser Prodromalerscheinungen nicht uberzeugen konnen dagegen hat man den Eindruck daß Gichtiker ganz unabhangig von ihren Anfallen besonders zu Katarrhen der oberen Luftwege bis in die Bronchien hinein neigen Erst kurzlich sah ich bei einem schweren Gichtiker eine typische Larynxbeteiligung Nur selten wird es sich dabei um eine primar gichtische Auslosung handeln obwohl Uratablagerungen sowohl am Zungenbein wie in den Kehlkopfknorpelgelenken sogar in der Bronchialwand und im Bronchialschleim vereinzelt festgestellt worden sind

Besonders interessant sind die Beziehungen der Gicht zum Asthma das vor allem in der franzosischen Literatur als klassisches Symptom des Arthritismus eine große Rolle spielt Gewisse Zusammenhange mit dem Grundleiden scheinen hier tatsachlich zu bestehen Dafur spricht einmal die Haufigkeit von asthmatischen Zustanden mit und ohne chronische Bronchitis bei Gichtikern oder bei Gicht belasteten ferner die Tatsache daß beim gewohnlichen Asthma auch ohne Gicht Veranderungen in der Purinkorperausscheidung verschiedentlich gefunden wurden Der interessante von A MAYER angegebene Befund daß im Asthmaanfall der vorher erhohte Blutharnsaurespiegel unter gleichzeitiger vermehrter Harnsaureausscheidung im Urin absinkt konnte dafur ins Feld gefuhrt werden daß hier ahnlich den schon geschilderten Augenkrisen ein pulmonales Aquivalent eines Gelenkanfalles vorliegt Bemerkenswert ist auch die gleichfalls von A MEYER zuerst gemachte und von THANNHAUSER (Z) bestatigte Beobachtung daß oral gegebene Nucleinsauresalze und intravenos eingespritztes Mononatriumurat bei Asthmakranken typische Anfalle hervorrufen konnen Fur die gichtische Natur des Asthmas durften daraus wie schon LICHTWITZ (Z) sehr richtig bemerkt hat naturlich keinerlei Schlusse gezogen werden zumal wenn man bedenkt wie leicht und auf wie verschiedene Weise bei einem labilen Asthmatiker Anfalle ausgelost werden konnen Lungenentzundungen auf gichtischer Basis sind zwar beschrieben aber wohl kaum richtig gedeutet worden Beim Zusammentreffen einer Pneumonie mit einem echten Gichtanfall durften die Verhaltnisse wohl meist wenn nicht immer so liegen daß die Lungenentzundung teils durch die plotzliche Anderung des Lebensrhythmus teils durch ihren besonderen Eingriff in den Nucleinsaurehaushalt (Zerfall großer Massen von kernreichen Leukocyten) vielleicht auch durch besondere Allergene den Gichtanfall zur Auslosung bringt

Storungen von seiten der *Verdauungsorgane* sind bei Gichtikern an der Tagesordnung Sie konnen wie bei einem meiner Kranken so heftig sein und so sehr das Gesamtbild beherrschen daß die Kranken den Gedanken an eine carcinomatose Erkrankung von Magen oder Darm nicht loswerden obwohl keinerlei Anhalt dafur zu finden ist Man hat fruher meist diese Digestionsbeschwerden den starken Strapazierungen der Verdauungsorgane bei vielen Gichtikern zur Last gelegt zumal v NOORDEN die Angabe machte daß sie bei der Gicht der armeren Klassen meist fehlen Fur die Mehrzahl der Falle mag das auch zutreffen daneben gibt es aber Beobachtungen die den Gedanken kausaler Zusammenhange unabweisbar nahelegen Zunachst sind Harnsauredepots vereinzelt in Darmzotten festgestellt dann aber leiten so oft heftige dyspeptische Beschwerden bei Menschen die keineswegs Schlemmer sind oder in den vorangehenden Tagen besonders viel oder schwer

G f Stoffwechselk akl u — A n

gegessen haben typische Gichtanfälle ein daß ein reiner Zufall sehr unwahrscheinlich ist Schon aus der Selbstbeobachtung von SYDENHAM geht das hervor und UMBER (Z) gibt dafür einen sehr eindrucksvollen Beleg bei einem sonst völlig magendarmgesunden Manne Ohne irgendwelchen vorausgehenden Diätfehler erwachte er des Nachts mit plötzlichen heftigen Darmkoliken profusem Durchfall und Erbrechen dem dann am folgenden Tage ein heftiger Podagraanfall sich anschloß Wie man sich diese Zusammenhänge denken soll ist natürlich schwer zu sagen Auch das Gewitter im vegetativen System von UMBER (Z) ist schließlich nur ein anschaulicher Ausdruck für Vorgänge die wir nicht kennen und die immer wieder dafür sprechen daß die Gicht kein reines Harnsäureproblem ist Daß im akuten Gichtanfall Sekretion und Motilität des Magens gestört sind wie MAGNUS LEVY zuerst zeigte ist verständlich und zeigt ähnlich wie bei einer Vergiftung oder einem akuten Infekt die Allgemeinwirkung des akuten Anfalls Ob es richtig ist daß Superacidität bei Gichtikern besonders häufig ist vermag ich nicht zu entscheiden Die häufige Obstipation und die Neigung der Gichtiker zu Hämorrhoiden haben mit dem Grundleiden kaum etwas zu tun

Eher gilt das wohl für gewisse Veränderungen der Mundhöhle gehäufte Alveolarpyorrhoe Harnsäureinkrustationen von Zahnwurzeln (Beobachtung von UMBER) und den sogenannten gichtischen Rachen von DUCKWORTH Bei dem letzteren handelt es sich um eine dunkelrote Farbe der Gaumenbogen und der meist stark verbreiterten ödematösen Uvula sowie des Pharynx Die Schleimhaut ist dabei glatt wie mit Glycerin bestrichen und läßt stark injizierte Venen durchscheinen

Auch die Leber ist seit SCUDAMORE CHARCOT u a in den Kreis der gichtisch erkrankten Organe mit einbezogen worden Man hat sogar von einer Lebergicht gesprochen Früher CHARCOT in neuerer Zeit SCHITTENHELM und BRUGSCH haben diesem Organe eine besondere genetische Bedeutung für die Gicht zugeschrieben Prüft man die Tatsachen, so kann es keinem Zweifel unterliegen daß die Leber bei Gichtikern sehr oft Veränderungen aufweist Vergrößerungen Druckempfindlichkeiten usw eventuell verbunden mit Ikterus oder Gallenfarbstoffausscheidung In der ganz überwiegenden Mehrzahl dieser Fälle handelt es sich aber um mit der Gicht parallel laufende oder nur indirekt mit ihr verknüpfte Vorgänge wie die ungewöhnlich häufige Cirrhose (bis zu 50% der Sektionen) Fettleber Stauungsleber Leberlues usw Es bleibt aber ein kleiner Rest für den wir um die Annahme direkter Einwirkungen der Gicht schwer herumkommen können das sind vor allem die Leberschwellungen im akuten Gichtanfall die mit ihm wieder verschwinden und zwar bei solchen Leuten bei denen nach Lage ihrer Zirkulationsorgane kardiale Stauungen nicht in Betracht kommen Abgesehen davon gibt es auch wie ich aus eigener Erfahrung weiß unabhängig vom akuten Gelenkanfall und von kardialer Stauung bei sicheren Gichtikern einige Tage dauernde Schwellungszustände der Leber mit Druckempfindlichkeit und zum Teil Farbstoffausscheidung ohne daß ein Anhaltspunkt für Gallensteine vorhanden ist Injektionen von Atophanyl oder Ameisensäure können diese Zustände oft schlagartig beseitigen Hier konnte ebenso wie in ähnlich gelagerten anderen Fällen bei Störungen innerer Organe an eine sogenannte zurückgetretene Gicht im Sinne von CULLEN und GARROD gedacht werden Darunter wird eine angebliche Abwanderung der Gicht von den Gelenken zu inneren Organen vor allem Eingeweide Herz und Hirn verstanden

Natürlich läßt sich die Möglichkeit nicht ausschließen daß es sich in solchen anscheinend sehr seltenen Fällen um ein zufälliges Zusammentreffen oder eine falsche Diagnose handelt Vor allem könnte ein atypischer Gallensteinanfall vorliegen der in echter Form bei Gichtikern gar nicht selten ist mit dem Grundleiden

aber nichts zu tun hat Gudzent sah im akuten Gelenkgichtanfall eine akute mit ihm gleichzeitig abklingende Cholecystitis Hier waren Beziehungen zu der von Brugsch festgestellten vermehrten Uratausscheidung durch die Galle moglich

Die pathologische Anatomie ergibt keinen Hinweis auf typisch gichtische Veranderungen der Leber sie findet nur vieldeutige Hyperamien Cirrhosen wohl anderer Genese aber anscheinend nie Harnsaureablagerungen

Auch Leberfunktionsstorungen bei Gicht werden im Leben nur selten gefunden (Wolfson Cohen Lewine u Mitarb) Lebercirrhosen kommen gehauft vor (Norman Moore u Brochner Mortensen (Z) Auch gichtische d h durch Uratablagerungen in oder an der Schleimhaut bedingte Pyelitiden und Cystitiden sind beschrieben worden

Sicher wird auch das *Nervensystem* bei der Gicht in Mitleidenschaft gezogen Kausale Zusammenhange waren hier besonders leicht denkbar nachdem Brugsch Dresel u Lewy ein Harnsaurezentrum in der oderen Medulla oblongata gefunden haben dessen Reizung Hyperurikamie und vermehrte Uraturie erzeugt Trotzdem gibt es keine Beobachtung die in irgendwie evidenter Weise eine zentralnervose Gichtauslosung wahrscheinlich macht So handelt es sich wohl stets um sekundare Auswirkungen der Gicht Diese kommen allerdings in sehr vielfaltiger und zugleich uncharakteristischer Form vor als Kopfschmerzen zum Teil vom Typ der Migrane Schwindelanfalle Depressionen Neurosen selbst Psychosen Es ist klar daß alles wenn uberhaupt in sehr lockerem Zusammenhange mit dem Grundleiden steht zumal Uratablagerungen im Gehirn nie an den Meningen nur in alteren anscheinend nicht einwandfreien Beobachtungen gefunden werden Auch die gichtische Natur der Migrane auf die von Franzosen und Haig ein so großes Gewicht gelegt wird mochte ich bestreiten da sie vererbt gerade beim weiblichen Geschlecht so ungeheuer haufig auch ohne Gicht vorkommt Ahnliche Erwagungen gelten wohl auch im allgemeinen fur das periphere Nervensystem Neuralgien Neuritiden plagen Gichtiker sehr haufig In einzelnen Fallen mogen Uratablagerungen in der Nachbarschaft tatsachlich die Auslosung sein — Ollivier hat autoptisch fur heftigste Wurzelschmerzen einen Duratophus verantwortlich machen konnen Schroder van der Kolk hat Uratablagerungen in Nervenscheiden nachgewiesen — aber in der uberwaltigenden Mehrzahl der Falle sind es Begleiterscheinungen der Gicht oft mit gleicher Atiologie wie diese (Diabetes Alkoholismus Bleiintoxikation Nicotinabusus usw)

Von akuten oder chronischen Veranderungen kommen an den *Augen* Konjunktivitis Randulcera der Cornea Iritis vor allem aber Skleritis und Episkleritis vor fur die schon Garrod Uratablagerungen als Ursache beschreiben konnte Auch in der Cornea kann ohne weitere Entzundung Harnsaure in ganz feinen Kristallnadeln ausfallen (Uthoff) Bei der Betrachtung mit der Gullstrandschen Spaltlichtlampe entsteht ein außerst charakteristisches eigenartiges Bild indem die feinen Kristallnadeln diffus meist aber voneinander getrennt im sonst ganz durchsichtigen Gewebe aufblitzen Loffler u Koller (Z) bestreiten daß es gichtische Augenveranderungen gibt und nehmen an daß es sich stets um Verwechslungen mit rheumatischen Affektionen handele Angesichts der Haufigkeit und vor allem der Tatsache daß in den verschiedensten Augenpartien Harnsaureablagerungen gefunden wurden scheint mir wie schon S 890 erwahnt diese Ansicht nicht richtig zu sein

Wenn auch die *Hautveranderungen* nicht eigentlich zur visceralen Gicht gehoren so handelt es sich doch wenigstens zum Teil um extraartikulare Manifestationen des Prozesses die an dieser Stelle Erwahnung finden mogen Die wichtigste und echteste gichtische Veranderung der Haut der isolierte Tophus wurde schon in Verbindung mit den gleichen Gebilden der Gelenke und ihrer Nachbarschaft

besprochen Brechen die Gichtknoten nach außen durch so entstehen die in Abb 71a u 71b deutlich sichtbaren *Fisteln* Diese konnen sich wieder schließen und strahlige Narben der Haut die an diesen Stellen meist mit der Unterlage verwachsen ist hinterlassen

Dermatosen und abnorme Reizzustande der Haut auch unabhangig von darin oder daruntergelagerten Tophi sind bei Gichtikern sehr haufig GARROD sah in 30% seines Materials Ekzem worunter aber damals wohl verschiedenartige heute getrennte Hautaffektionen zusammengefaßt waren Weiter sind zu erwahnen Pruritus Psoriasis Acne Furunkulosen Lupus erythematodes usw Dazu kommen Außerungen hamorrhagischer Diathese wie Purpura und Erythema nodosum und QUINCKEsches Ödem Wenn es sich in allen diesen Fallen auch um keine eigentlich gichtischen Erkrankungen handelt so kann doch bei ihrer Haufung kein Zweifel daran sein daß der Gichtiker zu ihnen disponiert ist und daß sie oft auf eine zweckmaßige Gichttherapie uberraschend rasch reagieren

Die Zusammenhange im einzelnen sind dabei schwer zu ergrunden Die heute mit Vorliebe herangezogenen hypothetischen Tonusveranderungen im vegetativen Nervensystem mussen auch hier herhalten einleuchtender sind schon die vor allem von LICHTWITZ (Z) vermuteten direkten Einwirkungen der reizend wirkenden Harnsäure im Blut und vor allem in dem bei Gichtikern so haufigen Schweiß der nach ADLER durchschnittlich 9 2 mg % Ū enthalten soll

3 *Die sogenannte atypische Gicht* Allen bisher geschilderten Zustandsbildern der Gicht war gemeinsam daß die Kranken einmal wenigstens einen akuten klassischen Gichtanfall durchgemacht hatten und sich dadurch als echte Gichtiker auswiesen Es entsteht nun die wichtige Frage ob Gicht auch ohne solche charakteristischen Attaken als sogenannte atypische Form auftreten kann Schon VIRCHOW (1868) berichtete uber Falle von Gicht ohne typische Anfalle Tatsachlich wird es wohl kaum einen Kliniker geben der nicht einmal bei der autoptischen Eroffnung eines großen Gelenkes (gewohnlich des Kniegelenkes) an dem un bestimmte Beschwerden vielleicht auch atypische Schwellungszustande bestanden die Überraschung erlebte daß die Gelenkflachen mit Harnsaure inkrustiert waren

Von alteren Klinikern der Gicht beschaftigten sich vor allem DUCKWORTH und GARROD mit atypischer Gicht die sich in seltenen Fallen von vornherein schleichend entwickelt In neuerer Zeit hat sich besonders GOLDSCHEIDER mit der atypischen Gicht mehrfach befaßt Seine Auffassung mit der er zuerst 1919 hervortrat ist folgende Die gichtische Stoffwechselstorung ist außerordentlich haufig und kommt in den mannigfaltigen Abstufungen vor Das was wir echte Gicht nennen stellt nur den am meisten ausgepragten Typ dar welcher sich in einem kleineren Teil der Falle findet und bei dem das Moment der Diathese am meisten hervortritt Bei der atypischen Gicht die eine abgeschwachte Form dar stellt handelt es sich nicht durchweg um eine eigentliche Diathese sondern vielfach um ubermaßige alimentare Belastung und ungenugende Anpassung des Stoffwechselapparates sowie um ungenugenden Energieverbrauch In ihren Folgen scheinen diese Momente der eigentlich gichtischen Diathese so ahnlich zu sein daß gleichartige Krankheitsbilder resultieren

Die Hauptcharakteristica der atypischen Gicht sind nach GOLDSCHEIDER nach der negativen Seite das Fehlen akuter Anfalle nach der positiven das Vorhandensein von Tophi und Gelenkknirschen EBSTEIN der auch schon Tophi ohne akute Anfalle kannte zogerte nicht solche fur ihn seltenen Falle der regularen Gicht zuzurechnen Die Zurechnung zur einen oder anderen Gruppe ist dabei ja lediglich

eine Frage der Definition Bei der Vieldeutigkeit von Gelenkgerauschen liegt der Schwerpunkt der GOLDSCHEIDERschen Auffassung naturlich in dem Nachweis von Uratablagerungen Ihnen hat er ganz besondere Aufmerksamkeit gewidmet Er fand dabei Tophi nicht nur an den klassischen Stellen (Fingern und Ohrmuscheln) sondern sehr oft da wo sie gewohnlich nicht gesucht werden in den Schleimbeuteln des Olecranon und der Kniescheibe (prapatellar) ferner in der Kreuzbeingegend (Ileosakralgelenk) Sind die Knoten uncharakteristisch und klein so sind eine Fulle von Verwechslungen moglich es sei denn daß in jedem Falle histologisch oder chemisch der Nachweis eines echten gichtischen Tophus geliefert wird was anscheinend aber nur ausnahmsweise geschah In der Hand anderer Untersucher haben sich solche fraglichen Tophi als Bindegewebsverdickungen erwiesen Mit Sicherheit spricht ein solcher negativer Befund auch nicht immer gegen die uratische Genese solcher Anschwellungen da Harnsaureablagerungen selbst umfangreicher Natur wieder zur Resorption gelangen konnen Gerade diese Tatsache beleuchtet die außerordentliche Schwierigkeit der Beurteilung Es ist naturlich klar daß erst recht die einfache Palpation selbst bei einem sehr erfahrenen und kritischen Beobachter in vielen Fallen einen großen Faktor der Unsicherheit in die Diagnose bringt

Erst recht gilt dies fur das Knirschen das zuerst MAGNUS LEVY bei gichtischen Erkrankungen der Gelenke besonders des Kniegelenks beschrieben und als Gichtknirschen bezeichnet hat GOLDSCHEIDER berief sich dabei auf Kranke mit diesem Symptom bei denen spater das Auftreten von Tophi ganz selten auch einmal von akuten Anfallen die wahre Natur des Leidens enthullte Er findet dieselbe Form der Gelenkgerausche sonst fast nur noch bei Fettleibigkeit und Leberschwellung

Zuletzt ging GOLDSCHEIDER — ahnlich wie die Franzosen es schon langer tun — in der Auflosung des ublichen Gichtbegriffs noch einen Schritt weiter indem er auch die Notwendigkeit des Nachweises von Tophi fur die Diagnose der atypischen Gicht fallen ließ Es wird nur noch auf das Gelenkknirschen Gewicht gelegt und daneben noch gleichzeitig vorliegenden Erscheinungen der Fettsucht cardiovascularen und renalen Symptomen pathognomische Bedeutung zuerkannt Selbst die von ihm als protopathische Gichtsymptome bezeichneten Gelenk und Muskelschmerzen konnen fehlen Sogar Fettleibigkeit mit Leberschwellung oder diese allein sofern eine andere Genese nicht zu eruieren ist erscheint ihm auf eine atypische Gicht verdachtig nachdem er in drei Fallen echter paroxysmaler Gicht nur noch diese Erscheinungen fand

Schon mit seiner ursprunglichen Umgrenzung des Begriffs der atypischen Gicht welche das Vorhandensein von Tophi mit einschloß stieß GOLDSCHEIDER auf großen weitverbreiteten Widerstand bei den besten deutschen Gichtkennern vor allem UMBER BRUGSCH SCHITTENHELM GUDZENT u a Die Einwande beziehen sich vor allem auf die Vieldeutigkeit kleiner als Tophi angenommener Knoten insbesondere aber des Knirschsymptoms In seiner letzten Mitteilung (1927) setzte sich G mit seinen Gegnern auseinander Er verwies dabei vor allem auf die Unzuverlassigkeit aller fruher sehr hoch bewerteten chemisch diagnostischen Hilfsmittel und hielt seinen Standpunkt nicht nur aufrecht sondern erweiterte ihn wie wir oben gesehen haben sogar noch Dabei lieferte er allerdings selbst neue Argumente gegen die Bedeutung des Gelenkknirschens indem er darauf verwies daß er dies Phanomen in 58 3% bei Frauen und nur in 21 8% bei Mannern fand woraus er den Schluß zieht daß gichtische Frauen mehr zum Knirschen neigen als gichtische Manner Abgesehen vielleicht von LICHTWITZ und STEINITZ einem Schuler von GOLDSCHEIDER wird heute in Deutschland ziemlich einmutig die entscheidende Rolle des Gelenkknirschens fur die Diagnose der atypischen Gicht

abgelehnt Es ist richtig daß es in der charakteristischen Form ganz besonders häufig bei chronischen Gichtikern vorkommt daneben zeigen es wenn auch vereinzelt nahezu alle differential diagnostisch in Betracht kommenden chronischen Gelenkerkrankungen vor allem die Infektarthritis selbst da wo die Gelenkflächen gar nicht sondern nur die Gelenkkapseln erkrankt sind und schließlich darüber hinaus sogar vereinzelte Gelenkgesunde Das charakteristischste schon auf die Entfernung hörbare Knirschen fand ich bei einer jungen Frau im Anschluß an starke Stauungsergüsse beider Knie bei einer puerperalen nicht infektiösen tiefen Femoralvenenthrombose Die Gicht eine häufige Erkrankung zu nennen widerspricht allen Tatsachen und vor allem den klaren Befunden der pathologischen Anatomie deren Richtspruch wir uns bei einer anatomisch so leicht und klar faßbaren Krankheit doch auch hier unterwerfen müssen Wenn unter über 32000 Obduktionen der Charité in Berlin nur 76mal eine Gicht gefunden wurde und dies ausnahmslos nur bei Männern so ist damit die Seltenheit der Gicht zumal beim weiblichen Geschlecht in unwiderlegbarer Weise sichergestellt

Ich persönlich mache mir die GOLDSCHEIDERsche Auffassung nur insofern zu eigen daß ich eine atypische Gicht als sicher vorliegend auch dann annehme wenn ohne daß je Paroxysmen da waren einwandfreie Tophi mit oder ohne Gelenkknirschen vorhanden sind bzw gewesen sind Dabei gebe ich gerne zu daß mit dieser Auffassung vielleicht nicht restlos jeder Fall erfaßt werden kann Ich halte diesen möglichen Nachteil aber für weit geringer als den sicher vorliegenden Schaden der dadurch angerichtet wird daß eine nachgewiesenermaßen sehr seltene Krankheit unter Vernachlässigung fast aller dafür charakteristischen Symptome durch Überbewertung eines einzelnen uncharakteristischen Befundes zu einem häufigen Leiden gestempelt wird Wir dürfen uns dann nicht mehr darüber wundern wenn Laien immer wieder ihren Rheumatismus als Gicht bezeichnen

Auf der anderen Seite verstehe ich sehr wohl daß therapeutische Maßnahmen nicht von einer strengen Diagnosestellung abhängig gemacht zu werden brauchen und daß man sich auf den Standpunkt stellen kann in jedem unklaren Falle in dem eine gichtische Natur des Leidens in Betracht kommt die Behandlung wie bei echter Gicht zu gestalten

Noch einen Schritt weiter wie GOLDSCHEIDER gingen manche französische Kliniker wie z B LANCERAUX BOUCHARD und zum Teil auch LE GENDRE indem sie behaupten daß der mit Gicht Belastete schon von Kindheit an zu gewissen Krankheiten neige ganz unabhängig davon ob er später in typischer oder atypischer Form von Gicht befallen wird Als solche Zeichen gichtischer Veranlagung gelten in der ersten Kindheit Neigung zu Ekzemen vor und in der Pubertätsjahren die Häufung von hartnäckigen Katarrhen der oberen Luftwege mit und ohne Asthma von Anginen Auftreten von Gelenkrheumatismus Urticaria Migräne Nasenbluten Augenentzündungen und Herpes Selbst frühzeitige nicht durch Geschlechtskrankheiten oder Tuberkulose entstandene Katarrhe der Harnwege und Entzündungen der männlichen Geschlechtsorgane werden hierher gerechnet Nach abgeschlossener Wachstumsperiode soll es häufig zu Dermatosen vor allem zum Ekzem das vorzugsweise an den Fingern lokalisiert ist kommen Nimmt man hinzu daß andere Autoren noch außerdem anfallsweise Magendarmbeschwerden Steinanfälle ja selbst Lungenentzündungen zu den Erscheinungsformen hereditärer Gicht rechnen so haben wir das bunte Bild des *Arthritismus* bzw der Lithämie, in dem überhaupt kaum eine Krankheit fehlt vor uns In Deutschland hat man dieser nahezu völligen Auflösung des Gichtbildes ganz allgemein ziemlich schroff ablehnend gegenübergestanden Vor allem HIS PFAUNDLER und KREHL haben dazu kritisch Stellung genommen und versucht einen gesunden Kern aus diesem undefinierbaren Wust von Beobachtungen Eindrücken Hypothesen usw

herauszuschalen und dafur exakte Grundlagen zu suchen Auch in Frankreich selbst haben solche Bestrebungen eingesetzt Man kann nicht sagen daß dabei bisher viel Befriedigendes und Greifbares herausgekommen ist Vor allem fehlt das große statistische Material das wirklich zahlenmaßig die vermuteten Zusammenhange die naturlich nicht von vornherein uberall abzulehnen sind erweist Fur die praktische Orientierung genugt es auf solche moglichen pathogenetischen Verknupfungen zu achten

Schließlich sind auch die von HEBERDEN 1811 beschriebenen und nach ihm genannten Knoten an den End und Mittelgelenken der Finger und seltener auch der Zehen als pathognomisch fur eine atypische Gicht angesehen worden und bei vielen Laien und manchen Ärzten geschieht das auch heute noch Es handelt sich dabei aber um Verdickungen der Gelenkkapseln manchmal mit Einschluß kleiner Knochenstuckchen vor allem aber um Knochenverdickungen und neubildungen der Phalangen in Gelenknahe meist ohne Gelenkkopfveranderungen Nach den histologischen Untersuchungen vor allem von BROGSITTER kann es heute keinem Zweifel unterliegen daß diese Veranderungen mit Gicht nichts zu tun haben sondern in das Gebiet der Arthrosis deformans (POMMER) gehoren

γ) Die Beziehungen der Gicht zu anderen Krankheiten

Am nachsten ist zweifellos die heredokonstitutionelle Verknupfung der Gicht mit den beiden großen Stoffwechselschwesterkrankheiten Diabetes und Fettsucht Wir fußen hier auf einem großen Zahlenmaterial der verschiedensten Autoren das zum Teil schon S 885 erwahnt wurde SECHEL (unter UMBER (Z)) hat vor allem die Beziehungen zum Diabetes zu klaren versucht Es zeigte sich dabei daß Gicht in Diabetiker Familien seltener ist als Fettsucht Auf 391 Zuckerkranke entfielen nur 10 Gichtkranke Die Belastung der Diabetiker mit Gicht wird von alteren Autoren sehr wechselnd angegeben zu 3% von CATTAIN mit 4,2 von v NOORDEN mit 7,8% von KÜLZ mit sogar 13% von GRUBE (Lit bei E GRAFE) Ebenso wechseln die Angaben uber die Kombinationen bei der Krankheiten zwischen 0,5% und 8 des Diabetikermaterials Bei den Schwierigkeiten fur die Beurteilung der hereditaren Verhaltnisse wirklich zuverlassige Angaben zu erhalten sind die hier errechneten Prozentzahlen naturlich sehr problematisch Unter Gicht ist naturlich stets nur die echte paroxysmale Form verstanden Bei der Seltenheit dieser Krankheit an sich ist die Haufung bei Diabetikern (bis 8) so auffallend daß hier konstitutionelle Verknupfungen irgendwelcher Art wohl angenommen werden mussen Auffallige Fettsucht fand GUDZENT (Z) in seinem Material nur 10mal (3,5%) darunter 7mal hereditare eine Zahl die auffallend niedrig erscheint vor allem im Gegensatz zu franzosischen Angaben

So spricht viel fur innere Zusammenhange der drei Stoffwechselkrankheiten angesichts ihrer grundverschiedenen Genese laßt sich aber vorlaufig keinerlei Vorstellung daruber machen was in der Tiefe der Konstitution sie verknupft

Auch *Blutkrankheiten* sind mit der Gicht in Zusammenhang gebracht worden Hier durfte die Sachlage klarer sein Bei Leukamikern sind vor allem autoptisch Harnsaureablagerungen gefunden worden ebenso vereinzelt auch Gichtanfalle Beiden Gruppen von Fallen ist gemeinsam die gewaltige Zunahme der Harnsaure durch Bildung und Zerfall von Nucleinsubstanzen aus den Kernen der massenhaft gebildeten weißen Blutkorperchen bei der Leukamie Dementsprechend wird auch vermehrt Harnsaure gefunden was auch in der manchmal erhohten Menge der Blutharnsaure zum Ausdruck kommt Bei der geringen Loslichkeit ihrer Salze sind Uratablagerungen leicht zu verstehen es ist das aber keineswegs

gleichbedeutend mit einer Gicht Die Erwägungen sind hier durchaus die gleichen wie bei der Pneumonie und der Uratsteinbildung Kombinationen von Leukämie mit echter Gicht sind Zufälligkeiten die höchstens in der Weise miteinander verknüpft werden können daß bei Gichtikern oder gichtisch Belasteten die Leukämie aus den genannten *Gründen die Rolle der auslösenden Ursache spielt*

d) Die Differentialdiagnose der Gicht

Der echte akute Gichtanfall mit Sitz im Grundgelenk der Großzehe seinen dyspeptischen Vorboten und seinen klinischen Erscheinungsformen (plötzlicher Beginn heftiger Schmerz livide Röte und Schwellung) ist so charakteristisch daß er im allgemeinen nicht verkannt wird Immerhin gibt es auch hier Verwechslungsmöglichkeiten vor allem im Beginn und zwar mit einer akuten Infektarthritis die monarticular auftritt und zufällig und atypisch gerade das Großzehengelenk erfaßt *Die eitrige Gelenkentzündung steht hier an erster Stelle* Wegen der therapeutischen Konsequenzen kann eine Fehldiagnose hier manchmal verhängnisvoll werden zumal wenn der Kranke sich zuerst dem Chirurgen präsentiert Lymphangitis und Lymphadenitis helfen manchmal die Diagnose klären oft aber gibt erst der Verlauf die Entscheidung indem der Gichtanfall abklingt die eitrige Entzündung bestehen bleibt eventuell sich ausdehnt Differentialdiagnostisch an zweiter Stelle steht die Polyarthritis rheumatica acuta die vereinzelt einmal auch *monarticular an einem kleinen Gelenke auftreten kann Hier steht der Gelenkerguß* gegenüber der Weichteilschwellung im Vordergrunde und in der Regel folgen weitere Gelenke nach Weit seltener kommt eine gonorrhoische Arthritis in Betracht deren wahre Natur durch anderweitige charakteristische Erscheinungen (Genitalaffektion) und besondere Reaktionen (auf Arthigon) meist unschwer zu erkennen ist Gelenkmetastasen anderer akuter Infektionen gerade an dem Gichtgelenk kommen gleichfalls vor vor allem bei Pneumokokkeninfektionen sind aber durch das Grundleiden gewöhnlich in ihrer Genese klar *Eventuell entscheidet* eine vorsichtige Gelenkpunktion

Sehr viel schwieriger ist die Natur eines Gichtanfalles zu erkennen wenn nicht die typischen Gelenke ergriffen werden Sind vorher die gewöhnlichen Manifestationen der Krankheit einmal dagewesen so ist das natürlich ein Indizienbeweis Bis zur Unmöglichkeit schwierig kann die Beurteilung werden wenn ein Trauma des betreffenden Gelenkes oder seiner Nachbarschaft voraufging und als locus minoris resistentiae Wegbereiter des vielleicht ersten Gichtanfalls gewesen ist In zweifelhaften Fällen kann die Diagnose ex juvantibus gefördert werden d h durch Reaktion auf Kolchikumpräparate wie z B Lichtwitz (Z) *es mit Recht empfiehlt*

Je schwächer und uncharakteristischer der akute Anfall ist um so leichter wird er verkannt Gerade bei den Füßen ist eine Fülle von Verwechslungsmöglichkeiten (Druck schlecht sitzender Stiefel Verstauchungen Umknickungen usw) möglich

In Laienkreisen wird vielfach dem Auftreten von Uratniederschlägen im Harn (Ziegelmehlsediment) besondere pathognostische Bedeutung zuerkannt Das ist selbstverständlich ein großer Irrtum denn für den Ausfall von harnsauren Salzen *ist ihre Menge im Urin nur ein Faktor* und nicht einmal der wichtigste Viel wichtiger ist die Umgebungstemperatur d h die Kälte Aber selbst quantitative Bestimmungen führen hier nur dann weiter wenn einige Tage hindurch purinfreie Kost gegeben wurde und der Harnsäuregehalt des Urins trotz normaler und gleichmäßiger Diurese abnorm niedrige Werte aufweist oder starken Schwankungen unterliegt Noch zweckmäßiger sind Belastungsproben mit genau bekannten Mengen purinhaltiger Substanz eventuell von Nucleinsäure selbst auf der Basis

der sonst purinfreien Kost Unvollständige und stark verzögerte Ausscheidung sprechen sehr wenn auch keineswegs endgültig entscheidend für das Vorliegen einer Gicht wobei immer Voraussetzung ist daß nicht eine echte Nephritis mit Ausscheidungsanomalien vorliegt

Eine Zeitlang wurde die *Blutharnsäurebestimmung* in das Zentrum der chemischen Gichtdiagnose gestellt und es galt der Satz Keine Gicht ohne Erhöhung des Harnsäurespiegels im Blute (Werte über 4 mg %) Leider erwies sich das in dieser Absolutheit als trügerisch Je besser die Methode und je umfassender die Untersuchungen wurden desto mehr ergab sich die mangelnde Zuverlässigkeit dieses Kriteriums selbst unter besten Versuchsbedingungen (Nüchternheit Vermeidung von Salicylaten und Atophan)

So fand GUDZENT (Z) bei 30% seiner echten Gichtiker normale Werte und die meisten Autoren bestätigten das im Prinzip Auch UMBER LICHTWITZ (Z) THANNHAUSER (Z) u a verhalten sich gegenüber diesem Kriterium skeptisch BÜRGER (1950) gibt allerdings für 60 Kranke der Leipziger Klinik in 56 Fällen Werte über 4 mg % hinauf bis zu 12 mg % an BAUER u KLEMPERER (Z) fanden mit der Methode von FOLIN oder BENEDICT bei 98% ihrer Gichtiker Werte über 6 mg % JACOBSEN TALBOT SMITH u Mitarb (Lit bei LÖFFLER) STECHER HERSH und SALOMON sowie HAUGE und HARWALD (1955) beschrieben Hyperurikämie in Gichtikerfamilien auch ohne gichtische Symptome oder sonstige Ursachen von Hyperurikämie Der positive Befund stark erhöhter Blutharnsäurewerte dürfte bei einem akuten Gelenkschmerzanfall im allgemeinen beweisend sein Geringe Erhöhungen finden sich auch manchmal im Fieber und bei anderen differentialdiagnostisch in Betracht kommenden Erkrankungen Auch der urikämische Quotient (Verhältnis der gesamten Blutharnsäure zur gesamten endogenen Harnsäure) von BRUGSCH (Z) ist nicht absolut beweisend

Je mehr wir uns von der typischen Gicht entfernen um so schwieriger wird die Diagnose Chronische Gelenkveränderungen auch wenn sie nicht in der S 890 geschilderten charakteristischen Art vorhanden sind bei einem Kranken der einmal einen typischen akuten Anfall durchgemacht hat oder sichere Tophi die immer entscheidend sind besitzt sind natürlich immer auf chronische Gicht sehr verdächtig und meist sogar beweisend obwohl auch sichere Kombinationen von Gicht und chronischer deformierender Arthritis vorkommen

Von *chronischen Gelenkerkrankungen* kommen differential diagnostisch die chronische Infektarthritis die Arthrosis deformans sowie die sehr seltene endokrine chronische Periarthritis (destruens) von UMBER in Betracht ferner die Osteoarthrosis alkaptonurie (Ochronose) die hämophile Osteoarthrose und schließlich auch neuropathische Arthropathien Diese letzteren Formen machen wegen der charakteristischen Grundkrankheiten nur sehr selten diagnostische Schwierigkeiten Bei der großen Häufigkeit gerade der beiden ersten Formen der Gelenkerkrankung und der Seltenheit einer echten chronischen Gicht wird man im allgemeinen eher die richtige Diagnose treffen wenn man eine chronische Gicht erst in letzter Linie in Erwägung zieht Die chronische Infektarthritis ist im allgemeinen polyartikulär nur einzelne Formen wie die gonorrhoische die tuberkulöse und die luische können sehr oft lediglich ein Gelenk und zwar meist ein mittleres erfassen Glücklicherweise läßt sich die Natur gerade dieser drei Arten meist durch besondere Untersuchungen fest tellen bei der gonorrhoischen Arthritis sind es die Anamnese die Reaktion auf Arthigon bei der tuberkulösen rein lokal die oft hochgradige Mitbeteiligung der Weichteile der Nachweis anderer spezifischer Manifestationen im Körper eventuell die Reaktion auf Tuberkulinpräparate bei der viel selteneren luischen Form der Ausfall der Luesreaktionen Bei anderen noch selteneren Arten die durch abgeschwächte Pneumokokken Streptokokken Staphylokokken Typhus

Dysenterie usw bedingt sind ist der Nachweis der Natur manchmal durch vorsichtige Gelenkpunktionen mit chemischer mikroskopischer und vor allem bakteriologischer Untersuchung zu führen Jeder Infektarthritis ist gemeinsam die mehr oder weniger ausgesprochene Mitbeteiligung des Gesamtorganismus das häufige Vorhandensein zum mindesten subfebriler Temperaturen und die fast stets beobachtete Erhöhung der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit Bei der Vieldeutigkeit gerade dieser letzteren Erscheinung ist mit erhöhten Werten allerdings nicht allzuviel anzufangen dagegen sprechen normale Zahlen mit großer Wahrscheinlichkeit wenn auch natürlich keineswegs mit Sicherheit gegen den infektiösen Charakter einer Arthritis (Näheres darüber bei KATZ u LEFKOWITZ) während bei der chronischen deformierenden Arthrose und der chronischen Gicht die Werte sehr oft normal sind Genetisch ist allen Infektarthritiden gemeinsam daß sie primär die Gelenkkapsel ergreifen und erst wenn überhaupt sekundär auf den Knorpel übergehen Wie vorsichtig man mit der Ablehnung einer Gicht bei Jugendlichen sein muß zeigt eine instruktive Beobachtung von BAUER u F KLEMPERER (Z) Ein 14jähriger Junge hatte bis zum Alter von 19 Jahren zahlreiche Attacken von akuter Gelenkentzündung ohne Endokarditis die für akuten Gelenkrheumatismus gehalten wurden bis ihn KLEMPERER in einer solchen Attacke sah und einen Serumharnsäuregehalt von 9—14 8 mg % und Tophi fand

Weit größer noch als bei der Infektarthritis sind die differentialdiagnostischen Schwierigkeiten gegenüber der Osteoarthritis deformans oder Arthropathia deformans (F v MÜLLER) denn hier ist auch primär der Knorpel befallen Die Bilder sind ungeheuer mannigfaltig der Beginn ist meist schleichend befallen sind vorwiegend größere und mittlere Gelenke von kleineren vor allem die Wirbelgelenke Die endokrinen alkaptonurischen hämophilen und neuropathischen chronischen Arthropathien sind sehr selten und fast immer durch andere Zeichen des zugrunde liegenden Leidens in ihrer Genese erfaßbar HENCH (Z) weist mit Recht darauf hin daß das Zusammentreffen einer unklaren chronischen Arthritis mit Nierenschädigung immer verdächtig auf Gicht ist

Auf die Differentialdiagnose der verschiedenen chronischen Arthropathien im einzelnen — eines der schwierigsten und unklarsten Kapitel dieses Grenzgebietes von innerer Medizin und Chirurgie — kann hier natürlich nicht eingegangen werden (vgl darüber die eingehende Darstellung von UMBER ferner die einschlägigen Kapitel in den Handbüchern der inneren Medizin und Chirurgie vor allem die neueren Bearbeitungen von KÖNIG SEIFERT u a in der Chirurgie von KIRSCHNER u NORDMANN)

Je mehr man sich bemüht, das Bild der chronischen atypischen Gelenkgicht aus der verwirrenden Fülle chronischer nicht gichtischer Arthritiden herauszuheben um so hoffnungsloser wird das Bemühen Wie wenig das feine Knirschen geeignet ist hier Klarheit zu bringen wurde schon erwähnt wenn auch zuzugeben ist daß dieses Phänomen bei allen anderen chronischen Arthropathien viel seltener ist In manchen Fällen kann das Röntgenverfahren die dringend erwünschte Klärung bringen Die S 896 beschriebenen und abgebildeten Loch und Cystendefekte kommen in charakteristischer Form nur ausnahmsweise einmal bei einer chronisch deformierenden Arthritis mit Cystenbildung oder bei Knochentumoren vor Andererseits sind sie allerdings gerade bei der primär chronischen Gicht viel seltener als bei der paroxysmalen Form

ε) Die pathologische Anatomie und Histologie der Gicht

Bei der Sinnfälligkeit der gichtischen Veränderungen in schweren Fällen ist es verständlich daß pathologisch anatomische Studien hier schon sehr früh einsetzten Die Eröffnung eines schwer erkrankten Gichtikergelenks ergibt ein außerordentlich

eindrucksvolles Bild wie die sehr instruktiven bunten Abbildungen im Buche von UMBER und die Abb 74 von LANG aus dem HENKE LUBARSCH ROSSLEschen Handbuch der speziellen pathologischen Analytik und Histologie zeigen Die ergriffenen Gelenke und ihre Nachbarschaft sind besonders in ihren knorpeligen Anteilen uberkrustet und durchsetzt von kleinen zum Teil einzelstehenden zum Teil konfluierenden Herden in deren Bereich Knorpel und Knochengewebe nekrotisch geworden sind Selbst bis in die Markraume schieben sich oft die Herde vor Manche besonders kleine Gelenkflachen sehen wie mit Zuckerguß uberzogen aus In schweren Fallen die bei den großen Gelenken meist nicht so haufig sind reichen die Tophi bis in die subchondralen Markraume hinein und zehren das Knochengewebe an dessen Stelle sie sich setzen auf



Abb 74 Eröffnetes Kniegelenk eines Gichtikers mit charakteristischen Harnsäureinkrustationen (nach LANG)

Durch diese charakteristischen makroskopischen Befunde war zunachst nur festgestellt daß die gichtischen Anschwellungen der Gelenke durch fleckweise Anhaufung von Uratkrystallen besonders im Gebiete des Knorpels daneben aber auch im Knochen selbst und in den Gelenkmembranen mit schweren sekundaren Zerstorungen und reaktiven Entzundungen in ihrer Nachbarschaft bedingt sind

Über das Wesen und vor allem die Entwicklung dieser schweren Veranderungen waren Aufklarungen naturlich nur von histopathologischen Studien zu erwarten Man durfte dabei hoffen auch von dieser Seite her dem Wesen dieser ratselhaften Krankheit naher zu kommen

GARROD war auch auf diesem Gebiete grundlegend ihm folgten CHARCOT EBSTEIN ROSENBACH und franzosische Kliniker (Lit bei BROGSITTER) Aus neuerer Zeit seien vor allem die grundlegenden Arbeiten von F MUNK BROGSITTER (unter F v MÜLLER) und die monographische Darstellung von POMMER erwahnt welche die vorher bestehenden wesentlichen Lucken unserer Kenntnisse in umfassender wenn auch leider manchmal sich widersprechender Weise ausgefullt haben Insbesondere BROGSITTER verfugt uber ein sehr großes außerordentlich vielseitiges und eingehend untersuchtes Material von 18 Fallen typischer Gicht Seine Befunde an den Gichtgelenken sind so uberzeugend daß sie vor allem der folgenden Darstellung zugrunde gelegt sind

Die Histologie der *Hauttophi* ist relativ einfach und schon seit Jahrzehnten geklart vor allem durch die Arbeiten von BENEKE LINDFLEISCH HIS und FREUDWEILER u a (Lit bei LOFFLER u KOLLER) Das Zentrum eines derartigen Knotens wird von Buscheln von Mononatriumuratkristallen eingenommen die von einer mehr oder minder breiten Kapsel von Bindegewebe umhullt sind Die Anlagerung

Dysenterie usw bedingt sind ist der Nachweis der Natur manchmal durch vorsichtige Gelenkpunktionen mit chemischer mikroskopischer und vor allem bakteriologischer Untersuchung zu führen Jeder Infektarthritis ist gemeinsam die mehr oder weniger *ausgesprochene Mitbeteiligung des Gesamtorganismus* das häufige Vorhandensein zum mindesten subfebriler Temperaturen und die fast stets beobachtete Erhöhung der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit Bei der Vieldeutigkeit gerade dieser letzteren Erscheinung ist mit erhöhten Werten *allerdings nicht* allzuviel anzufangen dagegen sprechen normale Zahlen mit großer Wahrscheinlichkeit wenn auch natürlich keineswegs mit Sicherheit gegen den infektiösen Charakter einer Arthritis (Näheres darüber bei KATZ u LEFKOWITZ) während bei der chronischen deformierenden Arthrose und der chronischen Gicht die Werte sehr oft normal sind Genetisch ist allen Infektarthritiden gemeinsam daß sie primär die Gelenkkapsel ergreifen und erst wenn überhaupt sekundär auf den Knorpel übergehen Wie vorsichtig man mit der Ablehnung einer Gicht bei Jugendlichen sein muß zeigt eine instruktive Beobachtung von BAUER u F KLEMPERER (Z) Ein 14jähriger Junge hatte bis zum Alter von 19 Jahren zahlreiche *Attacken von akuter Gelenkentzündung ohne Endokarditis die für akuten* Gelenkrheumatismus gehalten wurden bis ihn KLEMPERER in einer solchen Attacke sah und einen Serumharnsäuregehalt von 9—14 8 mg % und Tophi fand

Weit größer noch als bei der Infektarthritis sind die differentialdiagnostischen Schwierigkeiten gegenüber der Osteoarthritis deformans oder Arthropathia deformans (F v MÜLLER) denn hier ist auch primär der Knorpel befallen Die Bilder sind ungeheuer mannigfaltig der Beginn ist meist schleichend befallen sind vorwiegend größere und mittlere Gelenke von kleineren vor allem die Wirbelgelenke Die endokrinen alkaptonurischen hämophilen und neuropathischen chronischen Arthropathien sind sehr selten und fast immer durch andere Zeichen des zugrunde *liegenden Leidens in ihrer Genese erfaßbar* HENCH (Z) *weist mit* Recht darauf hin daß das Zusammentreffen einer unklaren chronischen Arthritis mit Nierenschädigung immer verdächtig auf Gicht ist

Auf die Differentialdiagnose der verschiedenen chronischen Arthropathien im einzelnen — eines der schwierigsten und unklarsten Kapitel dieses Grenzgebietes von innerer Medizin und Chirurgie — kann hier natürlich nicht eingegangen werden (vgl darüber die eingehende Darstellung von UMBER ferner die einschlägigen Kapitel in den Handbüchern der inneren Medizin und Chirurgie *vor allem* die neueren Bearbeitungen von KÖNIG SEIFERT u a in der Chirurgie von KIRSCHNER u NORDMANN)

Je mehr man sich bemüht das Bild der chronischen atypischen Gelenkgicht aus der verwirrenden Fülle chronischer nicht gichtischer Arthritiden herauszuheben um so hoffnungsloser wird das Bemühen Wie wenig das feine Knirschen geeignet ist hier Klarheit zu bringen wurde schon erwähnt wenn auch zuzugeben ist daß dieses Phänomen bei allen anderen chronischen Arthropathien viel seltener ist In manchen Fällen kann das Röntgenverfahren die dringend erwünschte Klärung bringen Die S 896 beschriebenen und abgebildeten Loch und Cystendefekte kommen in charakteristischer Form nur ausnahmsweise *einmal bei einer* chronisch deformierenden Arthritis mit Cystenbildung oder bei Knochentumoren vor Andererseits sind sie allerdings gerade bei der primär chronischen Gicht viel seltener *als bei der paroxysmalen Form*

ε) Die pathologische Anatomie und Histologie der Gicht

Bei der Sinnfälligkeit der gichtischen Veränderungen in schweren Fällen ist es verständlich daß pathologisch anatomische Studien hier schon sehr *früh einsetzten Die* Eröffnung eines schwer erkrankten Gichtikergelenks ergibt ein außerordentlich

was durch die Peiz und Zerstorungswirkung der harnsauren Salze ohne weiteres verstandlich ist

Der Druckreiz fuhrt gewohnlich zunachst zu bandartigen Verdichtungen der Grundsubstanz zum Teil mit Kalkeinlagerungen die wie eine Knochenschale die Knorpeltophi umgeben konnen Die Urateinlagerung gewinnt allmahlich immer mehr an Tiefenausdehnung subchondrale Gefaßbahnen werden eroffnet und er weiterte Capillaren schieben sich gegen die Epiphysenrinde vor

Wahrend nach MUNK auch primare subchondrale Tophi ohne Gelenkknorpel beteiligung vorkommen sollen sah BROGSITTER sie nur bei bereits schweren Zerstorungen der Gelenkflachen so daß er in jedem Falle hier Sekundarwirkungen annimmt Sogenannte Marktophi sollen nach ihm in der Weise zustandekommen daß die Knorpeltophi durch Apposition und zunehmenden Druck die knocherne Rinde auflockern und zur Resorption bringen und so an die das Markraumgebiet anschließende Lamellenschicht heranrucken die schließlich ihrerseits oft auch nicht mehr standhalten kann Durch weitergreifende Nekrosen kommt es daß sich somit das Soda Urat bis zu einem gewissen Grade selbst den Weg ins Epiphysen innere bahnt

Sobald mehrere kleinere Marktophi zusammenfließen und einen großeren Nekroseherd schaffen gelingt der Nachweis oft schon intravital im Rontgenbild in der Gestalt der oben beschriebenen Lochdefekte und Cysten S 891 Es ist klar daß die Herde schon eine gewisse Große haben mussen um gegenuber der großen Masse unveranderten schattengebenden Knochens als sichere Aufhellungszonen sich abzuheben BROGSITTER beschreibt fast kirschenkerngroße Herde die der Dar stellung entgangen sind Es ist selbstverstandlich daß erst recht die Anfangs stadien in der Knorpelschicht rontgenologisch nicht in irgendwelcher Weise gefaßt werden konnen Selbst millimeterdicke Uratablagerungen machen hochstens eine gewisse Verwaschenheit der Gelenkkonturen die so vieldeutig ist Daß die Loch defekte auch nicht vollig eindeutig fur Gicht sind wurde schon oben erwahnt

Untersucht man solche großeren Defekte und Cysten nach Losung des Urat inhaltes histologisch so findet man ganz ahnliche Strukturen wie bei den Hauttophi vor allem im Wandbelag die vielkernigen machtigen Riesenzellen neben einem dichten Zellsaum großer strukturloser schlecht farbbarer Massen Junge und alte Marktophi lassen sich manchmal unterscheiden teils durch ihre Lage — die jungeren sind meist knorpelnaher — teils durch ihre Verbindung mit den Ein bruchstellen die bei den jungeren meist noch besteht

Im Gegensatz zu dieser wohl meist akzeptierten Anschauung leugnet POMMER daß es sich bei diesen Knorpelveranderungen um echte Nekrosen handelt Bei dem von ihm geubten Behandlungsverfahren der Knorpel fand er vielmehr eine kolloid leimartige Ruckstandssubstanz mit deutlicher Matrizenzeichnung Diese Befunde sind fur ihn so charakteristisch fur die Gicht daß er eine scharfe Abtren nung von der gerade von ihm besonders eingehend studierten Osteoarthrosis deformans vornimmt und demgemaß aufs scharfste die Ansicht von F v MÜLLER BROGSITTER u a zum Teil auch von MUNK bekamft die Ubergange nebst Misch formen von der echten Gicht zur Arthropathia deformans annehmen

In der Nachbarschaft großerer Ablagerungen wuchern meist auch aus dem sub chondralen Markraum heraus die Gefaße so daß es zu einer fortschreitenden Vascularisierung und Ossifikation des Gelenkknorpels ja geradezu zur Entwick lung von Knochenwulsten als Ausdruck der Reizung kommen kann Durch solche Knochenappositionen erscheinen die Marktophi viel tiefer gelegen und die Spuren ihrer Rindenentwicklung verwischt

Es ist selbstverstandlich daß bei einer irgendwie starkeren Knorpelschadigung auch das Synovialgewebe in Mitleidenschaft gezogen wird in Gestalt starker

der Schichten erfolgt dabei meist in der Weise daß die jüngeren Zellagen zentral, die älteren an der Peripherie gelegen sind In die jugendlichen Schichten sind groß mehrkernige Zellen sogenannte Riesenzellen eingelagert die zum Teil die Uratkristalle berühren teils sie sogar aufgenommen haben HIS und FREUDWEILER haben den experimentellen Nachweis phagocytärer Eigenschaften solcher Riesenzellen erbringen können Besonders wichtig ist ihre Feststellung daß hierdurch Urate *nicht nur abtransportiert* sondern in gewissem Umfange sogar *in loco* zerstört werden können weil dadurch die manchmal beobachtete Verkleinerung *ja das Verschwinden von Tophi ihre Aufklärung finden* In der Literatur sind *diese Stellen zum Teil als* LITTENsche *Freßzellen* bezeichnet doch weist GUDZENT (Z) darauf hin daß in LITTENS *Arbeit gar keine derartigen Angaben* vorliegen

Sehr viel komplizierter liegen natürlich die Dinge beim *Gelenktophus* weil das umgebende Gewebe hier viel komplizierter gebaut ist viel mehr geschädigt wird und weit stärker und vielseitiger reagiert als die Haut und das Unterhautzellgewebe Hier interessieren vor allem die ersten Anfänge Während fast alle älteren Autoren den ersten Beginn des Uratniederschlages primär nach Art einer Metastase in den Knorpel verlegten, gewann MUNK die Vorstellung daß die Uratniederschläge primär im saft d h gefäßreichen Gebiete der Synovialis im Mark in den Schleimbeuteln Sehnenscheiden dem Periost usw auftreten und erst sekundär in konzentrierter Lösung in die oberflächlichen Knorpelschichten eindringen *und hier von neuem ausfallen*

Zugunsten dieser Ansicht ließ sich die Gefäßarmut der obersten Knorpelschichten *ferner der hohe Harnsäuregehalt der Gelenkflüssigkeit (nach* BASS *u* HERZBERG doppelt so groß wie im Serum) anführen BROGSITTER hat sich an der Hand seines *großen Materials wieder für die alte Auffassung eingesetzt* Er nimmt an daß die erste Ablagerung der Uratkristalle in der oberen Knorpelschicht erfolgt teils in den Knorpelzellen selbst teils aber wohl auch in der Intercellularsubstanz doch läßt sich nicht bestreiten daß koordiniert ganz analog den Tophi an anderer Stelle zum Teil unabhängig davon auch primäre Ablagerungen in der Gelenkkapsel usw vorkommen können

Die Symptome des akuten Gichtanfalls erklärt sich BROGSITTER in sehr plausibler Weise so daß ein die oberste Knorpelschicht vorwölbender Harnsäureherd unter dem Einfluß irgendwelcher mechanischer Insulte zum Teil auch durch plötzliches Wachstum in das Gelenkinnere einbricht *Durch die dabei austretenden* harnsauren Salze wird das empfindliche blutgefäß und nervenreiche Synovial*gewebe in einen akuten entzündlichen Reizzustand* versetzt der sich in heftigen *Schmerzen äußert Im Gegensatz dazu rechnet* POMMER die Synovitis in ihren verschiedenen Schattierungen (Exsudat und Gewebsbildung) zu den für die Gelenkgicht wesentlichen und sie von vornherein und andauernd begleitenden Veränderungen Wenn die den Knorpel überkleidende Überwachungsmembran im Gegensatz zu den darunter liegenden Inkrustationen vielfach frei von Uraten befunden wurde so führt POMMER das auf ungeeignete die Urateinlagerung zur Auflösung bringende Vorbehandlung zurück Unter günstigeren Umständen erweist sich die Überwachungsmembran als dicht von Urateinlagerungen durchsetzt *Die gleichen Erwägungen stellt* POMMER *für den* schmalen Randsaum des Knorpels an der nach Untersuchungen von M B SCHMIDT BROGSITTER u a *früher als relativ frei von Kristallmassen angegeben* wurde

Für die chronisch entzündlichen Erscheinungen am Knorpel ist vor allem die Entwicklung der primären Uratablagerungen gegen den Knochen zu von Bedeutung Hier beherrschen degenerative und proliferative Erscheinungen das Bild

was durch die Reiz- und Zerstörungswirkung der harnsauren Salze ohne weiteres verständlich ist.

Der Druckreiz führt gewöhnlich zunächst zu bandartigen Verdichtungen der Grundsubstanz, zum Teil mit Kalkeinlagerungen, die wie eine Knochenschale die Knorpeltophi umgeben können. Die Uratembagerung gewinnt allmählich immer mehr an Tiefenausdehnung, subchondrale Gefäßbahnen werden eröffnet und erweiterte Capillaren schieben sich gegen die Epiphysenrinde vor.

Während nach MUNK auch primäre subchondrale Tophi ohne Gelenkknorpelbeteiligung vorkommen sollen, sah BROGSITTER sie nur bei bereits schweren Zerstörungen der Gelenkflächen, so daß er in jedem Falle hier Sekundärwirkungen annimmt. Sogenannte Marktophi sollen nach ihm in der Weise zustandekommen, daß die Knorpeltophi durch Apposition und zunehmenden Druck die knöcherne Rinde auflockern und zur Resorption bringen und so an die das Markraumgebiet abschließende Lamellenschicht heranrücken, die schließlich ihrerseits oft auch nicht mehr standhalten kann. Durch weitergreifende Nekrosen kommt es, daß sich somit das Soda-Urat bis zu einem gewissen Grade selbst den Weg ins Epiphysen-innere bahnt.

Sobald mehrere kleinere Marktophi zusammenfließen und einen größeren Nekroseherd schaffen, gelingt der Nachweis oft schon intravital im Röntgenbild in der Gestalt der oben beschriebenen Lochdefekte und Cysten S. 894. Es ist klar, daß die Herde schon eine gewisse Größe haben müssen, um gegenüber der großen Masse unveränderten schattengebenden Knochens als sichere Aufhellungszonen sich abzuheben. BROGSITTER beschreibt fast kirschenkerngroße Herde, die der Darstellung entgangen sind. Es ist selbstverständlich, daß erst recht die Anfangsstadien in der Knorpelschicht röntgenologisch nicht in irgendwelcher Weise gefaßt werden können. Selbst millimeterdicke Uratablagerungen machen höchstens eine gewisse Verwaschenheit der Gelenkkonturen, die so vieldeutig ist. Daß die Lochdefekte auch nicht völlig eindeutig für Gicht sind, wurde schon oben erwähnt.

Untersucht man solche größeren Defekte und Cysten nach Lösung des Uratinhaltes histologisch, so findet man ganz ähnliche Strukturen wie bei den Hauttophi, vor allem im Wandbelag die vielkernigen mächtigen Riesenzellen neben einem dichten Zellsaum großer strukturloser, schlecht färbbarer Massen. Junge und alte Marktophi lassen sich manchmal unterscheiden, teils durch ihre Lage — die jüngeren sind meist knorpelnaher —, teils durch ihre Verbindung mit den Einbruchstellen, die bei den jüngeren meist noch besteht.

Im Gegensatz zu dieser wohl meist akzeptierten Anschauung leugnet POMMER, daß es sich bei diesen Knorpelveränderungen um echte Nekrosen handelt. Bei dem von ihm geübten Behandlungsverfahren der Knorpel fand er vielmehr eine kolloid-leimartige Rückstandssubstanz mit deutlicher Matrizenzeichnung. Diese Befunde sind für ihn so charakteristisch für die Gicht, daß er eine scharfe Abtrennung von der gerade von ihm besonders eingehend studierten Osteoarthrosis deformans vornimmt und demgemäß aufs schärfste die Ansicht von F. v. MÜLLER, BROGSITTER u. a. — zum Teil auch von MUNK — bekämpft, die Übergänge nebst Mischformen von der echten Gicht zur Arthropathia deformans annehmen.

In der Nachbarschaft größerer Ablagerungen wuchern meist auch aus dem subchondralen Markraum heraus die Gefäße, so daß es zu einer fortschreitenden Vascularisierung und Ossifikation des Gelenkknorpels, ja geradezu zur Entwicklung von Knochenwulsten als Ausdruck der Reizung kommen kann. Durch solche Knochenappositionen erscheinen die Marktophi viel tiefer gelegen und die Spuren ihrer Rindenentwicklung verwischt.

Es ist selbstverständlich, daß bei einer irgendwie stärkeren Knorpelschädigung auch das Synovialgewebe in Mitleidenschaft gezogen wird in Gestalt starker

Rötung und Schwellung, die besonders an den Zotten zu dicken Wulsten führen können. Bei noch schwererer Affektion sind auch Sehnen und Bänder von Tophi befallen und schließlich auch die Gelenkkapsel selbst. Dadurch kommt es dann zu erheblichen Behinderungen der Funktion, Versteifung und schließlich zu bindegewebigen Ankylosen. Bei letzteren ist allerdings in erster Linie die Synovialis beteiligt, die mit den usurierten Knochenoberflächen Verwachsungen eingeht und schließlich beide Gelenkflächen fibrös miteinander verlötet.

Knöcherne Ankylosen scheinen demgegenüber sehr selten, obwohl ein Kenner der Krankheit wie DUCKWORTH sie als charakteristisch für die Gicht ansieht.

Auch die HEBERDENschen Knoten wurden früher, wie schon erwähnt, als solche typischen Zeichen angesehen und zwar als Ausdruck einer besonders chronisch verlaufenden atypischen Gicht, zumal beim weiblichen Geschlechte. Französische und englische Autoren finden sie vor allem bei mit Gicht Belasteten. In Deutschland hat vor allem PFEIFFER-Wiesbaden sich mit den Gichtfingern befaßt. Er findet sie wie auch spätere Untersucher, vor allem L. WICK, unverhältnismäßig oft bei Gichtikern jenseits des 6. Lebensjahrzehntes. Ihr Auftreten gerade beim weiblichen Geschlechte in diesem Lebensalter hat WICK veranlaßt, sie auf innersekretorische Störungen des Genitalapparates zurückzuführen. Da Uratniederschläge bisher nie in solchen Knoten gefunden wurden, wird besonders durch MUNK ihre gichtische Natur abgelehnt. BROGSITTER nimmt einen vermittelnden Standpunkt ein, indem er meint, daß ebenso wie die Arthropathia deformans auch die Gicht zu solchen Knochenwucherungen Veranlassung geben könne. Dem Endzustand vermag man aber nicht mehr anzusehen, welche Ursache primär den Anstoß gegeben hat.

Wenden wir uns von den artikulären pathologisch-anatomischen Befunden bei der Gicht zu den extraartikulären, d. h. den Veränderungen bei der visceralen Gicht, so fehlen hier, wenn man von einzelnen Uratherden absieht, alle charakteristischen Züge, die fast in allen Organen beim Gichtiker gefunden werden.

Immerhin ist nach dem großen Material von GUDZENT die Sklerose und Atheromatose der Blutgefäße vor allem an den Nieren, aber auch am Herzen ein so regelmäßiger Befund, daß hier vielleicht doch ursächliche Beziehungen vorliegen, wenn auch der makroskopische oder mikroskopische Befund dafür nichts Charakteristisches bietet. F. F. TRAUT u. Mitarb. fanden einmal Harnsäurekristalle in der Intima von Gefäßen und in organisierten Thromben. Es war der einzige Gichtfall unter 10036 Sektionen. Für die Nieren meint zwar BROGSITTER, daß das starke Hervortreten entzündlicher Vorgänge die Gichtniere ebenso wie die Bleiniere von den gewöhnlichen Schrumpfnieren unterscheidet, doch wird dem von anderer Seite so von GUDZENT mit guten Gründen entschieden widersprochen.

c) Die Stoffwechselpathologie und Pathogenese der Gicht.

Klinik, pathologische Anatomie und Chemie deuten übereinstimmend darauf hin, daß bei der Gicht ein pathologisches Verhalten der Harnsäure vorliegt. Vor allem durch die neueren sehr mühsamen Untersuchungen besonders amerikanischer Autoren sind wir heute über den normalen Abbau der Nucleinsäuren, den Muttersubstanzen der Harnsäure, einigermaßen orientiert, wenn auch gerade hinsichtlich des Abbaus der Purine und vor allem der Pyrimidine, die aber für die Gicht weniger von Interesse sind, noch große Lücken hinsichtlich unseres Wissens klaffen.

Nichts spricht heute dafür, daß der Abbau der Nucleinsäuren im Darm oder in den Geweben *qualitativ* ein anderer ist als in der Niere. So ist das Gichtproblem nach wie vor ein Harnsäureproblem. Stellen wir die meist, wenn auch nicht immer

bestehende Hyperurikamie die aber auch nicht streng spezifisch fur diese Krankheit ist in das Zentrum der Betrachtung so bestehen offenbar 3 Moglichkeiten 1 entweder wird die Harnsaure (U) in abnorm großen Mengen gebildet oder 2 sie wird vermindert ausgeschieden oder 3 sie wird in vermindertem Maße im Korper zerstort Sicher ist daß es zum mindesten zeitweise zu einer pathologischen Ablagerung der Saure und ihrer Salze an bestimmten Korperstellen kommt Sobald man dazu ubergeht die Ablagerung der Harnsaure im gesamten Korper zu bestimmen beginnen aber schon die Schwierigkeiten und Divergenzen der Ansichten *die zum großen Teile auf die enormen Schwierigkeiten* kleine Mengen von Harnsaure in den Geweben mit Zuverlassigkeit nachzuweisen zuruckzufuhren sind Wie schon oben angegeben wurde verhalten sich nach den Untersuchungen von GUDZENT u a deren methodische Zuverlassigkeit allerdings von manchen Seiten so von STEUDEL SCHITTENHELM u Mitarb angezweifelt ist die Organe hinsichtlich ihres Harnsauregehaltes sehr verschieden Im ganzen geht man aber wohl nicht fehl wenn man annimmt daß der gesunde Gesamtorganismus (etwa 60 kg Gesamtgewicht) 1 bis 1 5 g Harnsaure enthalt d h etwa 0 02 g auf 1000 g also 2 100000 Wie SCHITTENHELM u HARPUDER in sehr eindrucksvollen Beobachtungen in denen sie bei schwerkranken Todeskandidaten großere Mengen Harnsaure injizierten zeigten kann unter solchen besonderen Verhaltnissen der Harnsauregehalt des Korpers bis 9 43 g in die Hohe getrieben werden ohne daß es dabei zu Gichtanfallen gekommen ware obwohl 3 63 g allein in Knochen und Knorpel steckten Es hat sich bisher keinerlei zwingender Beweis dafur erbringen lassen daß der Gesamtkorper des Gichtischen im allgemeinen wesentlich mehr Harnsaure enthalt als der des Normalen Wenn man fur diese Befunde auch methodische Mangel z T verantwortlich machen kann so bereitet diese Tatsache der Theorie einer vermehrten Bildung oder verminderten Ausscheidung der Harnsaure bei der Gicht großte Schwierigkeiten Trotzdem unterliegt es keinem Zweifel daß Anhaufungen mindestens zeitweise beim Gichtiker vorhanden sind Am deutlichsten zeigt sich das beim purinfrei ernahrten d h auf die endogene Harnsaureausscheidung beschrankten Gichtiker vor wahrend und nach einem typischen akuten Anfall UMBER gibt dafur eine sehr charakteristische Kurve (Abb 75)

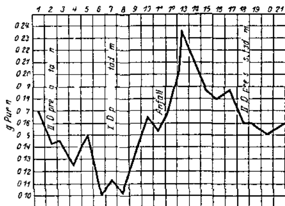


Abb 75 Schwankungen der endogenen Harnsäureausfuhr vor während und nach einem akuten Anfall (nach UMBER)

Diese Kurve zeigt einen sehr charakteristischen Verlauf gekennzeichnet durch 2 sich verstarkende Senkungen sogenannte Depressionsstadien von UMBER als anakritische benannt vor dem Anfall dem unmittelbar hinterher eine Harnsaureflut folgt und durch ein postkritisches Depressionsstadium

Schwankungen geringerer Art kommen auch außerhalb der Anfalle vor Nach den umfassenden Untersuchungen vor allem von BRUGSCH u SCHITTENHELM (Z) kann es keinem Zweifel unterliegen daß das Gesamtniveau der endogenen Harnsaureausscheidung auch wenn man Serien von Tagen untersucht beim

Gichtiker niedriger liegt als beim Normalen BRUGSCH u SCHITTENHELM fanden bei ihren Kranken unternormal niedrige Werte (maximal 0 3 g/Tag) in 43% normal niedrige Zahlen (0 3—0 4 g/Tag) in 36% normalhohe Werte (0 4—0 6 g/Tag) in 21% ubernormale Zahlen niemals Fur diese wohl nicht zu bestreitende Tatsache gibt es rein logisch nur 2 Erklarungsmoglichkeiten entweder daß beim Gichtiker vermindert endoge Harnsaure gebildet wird oder daß die intermediar in normaler Weise gebildete Harnsaure nicht in genugender Menge ausgeschieden wird Da die erstere Moglichkeit angesichts der nachgewiesenen Harnsaure anhaufung in einzelnen Geweben und im Blute ausgeschlossen werden kann durfte kein Zweifel daruber bestehen daß die gichtische Niere eine Ausscheidungs schwache fur Urate besitzt

Um den Grad der Konzentrationsstorung genauer zu erfassen und in Beziehung zu analog angelegten Untersuchungen bei Nichtgichtikern zu setzen hat STEINITZ die hochste Harnkonzentration mit der jeweiligen Blutkonzentration der Harn saure in folgender Tab 110 verglichen

Tabelle 110 *Beziehungen zwischen Harnsaurekonzentration in Blut und Harn bei Gesunden Gichtikern und Nierenkranken (nach* STEINITZ*)*

	$\bar{U}$ im Blut	$\bar{U}$ im Harn		Harn konzentration Blut konzentration
	mg	Hochste Konzentration mg	Tagesmenge g	
Gicht und Niereninsuffizienz	[illegible] 8	48	0 [illegible] 3	8
Niereninsuffizienz	4 8	4[illegible]	0 3[illegible]9	11
Blande Nierensklerose	4 4	50	0 6 4	11
Echte Gicht	4 4	64	0 420	14
Atypische Gicht	4 2	66	0 537	16
Gesunde	3 1	69	0 534	23

Harnsaurekonzentration im Blut und Harn verhalten sich dabei gegensatzlich demgemaß resultieren sehr verschiedene Quotienten fur die Konzentration Je hoher die Zahlen desto besser die Partialleistung der Niere Wir sehen daher einen Wert von 23 fur Gesunde von 14—16 fur die unkomplizierte Gicht noch niedrigere Zahlen fur nicht gichtische Nierenerkrankungen den niedrigsten Wert 8 fur die Kombination von Gicht mit Niereninsuffizienz Noch niedrigere Zahlen (3 4 bis 7 9) erhielt THANNHAUSER (Z) Dieser Autor konnte sogar bei einem jugendlichen Gichtiker im Harn eine niedrigere Harnsaurekonzentration als im Blute feststellen Aber auch das ist nichts Charakteristisches fur die Gicht denn LICHTWITZ (Z) sah das gleiche bei einer Niereninsuffizienz infolge doppelseitiger Hydronephrose Niemals ist aber die Konzentrationsfahigkeit der Niere fur Harnsaure ganz er loschen Es ist auch nicht richtig daß bei Gichtikern die Harnsaurekonzentration im Harn bei einem Blutwerte von 4 mg % nie den Wert von 50 mg % uber schreitet Im akuten Anfall konnen gewaltige Anstiege erfolgen wofur LOEWEN HARDT sehr eindrucksvolle Zahlen gibt

Neuerdings hat man versucht durch die sogenannte *Clearcance Methode von* VAN SLYKE naheren Einblick in die Leistungsfahigkeit der Gichtikerniere zu ge winnen Clearance wird am besten mit Entharnungsvermogen ubersetzt wenn diese Ubersetzung wie LOFFLER u KOLLER (Z) ausfuhren auch nicht restlos befriedigt VAN SLYKE versteht darunter die Anzahl Kubikzentimeter Blut bzw Serum welche in der Zeiteinheit von 1 min infolge Durchstromens durch die Niere von der betreffenden Substanz vollig befreit wird

Fur d e Harnsaure des Normalen betragt diese Menge nach BROCHNER MORTENSEN 6 9cm³ (5 1—9 als Grenzwerte) nach BERGLUND u FRISK 9 1—11 9 cm³ nach COOMBS u Mitarb auch m Durch hn tt 10 (7 8—15 9) cm³/m n

LOFFLER u KOLLER (Z) geben fur ihre Analysen 8 8 cm³ an

Nach BROCHNER MORTENSEN l egen d e Cleareance Werte fur d e Harnsaure bei G chtikern erheblich n edr ger und sind im 24 Std Versuch starken Schwankungen unterworfen Nur morgens zwi chen 7 und 8 Uhr s nd s e e n germaßen normal (5—6 cm³/min) uber Tag s nken s n S hwankungen ab und gehen in den Nacht stunden auf Werte b s 1 cm³ hinunter Das Inul ncleareance hat einen we t hoheren Wert als das U Cleareance (COOMBS u M tarb) Beim N chtgicht ker betragt es 96—148 cm³ gegenuber 7 ? 1 cm³ fur d e Harnsaure Daraus laßt s ch d e Ruck resorpt on fur U in den Tubuli m t 88—93 % errechnen eine sehr hohe Zahl die nur von H O Glucose und einzelnen anorganischen Ionen überschr tten w rd Wicht g ist daß in einzelnen Fallen von G ht das U Cleareance nach U Injekt onen fast von gle cher Große ist al n der Norm (BROCHNER MORTENSEN)

Wenn es som t auch keinem Zweifel unterliegt daß be m Gichtiker auch ohne N erenkomplikat onen eine mehr oder eniger starke Storung der Partialfunkt on der N ere h ns chtlich der U Aus che dung vorl egt so kann etwas Charakteristisches fur d e G cht ledigl h in dem Vorhandense n dieser part ellen Storung be sonst ganz intakter Funkt on erbl kt w rden n ht aber n der Ausscheidungssch vache als solcher d e wie gerade d e angefuhrte Tabelle von STEINITZ ze gt in starl erem Grade be schweren N erenle den ohne jede gichtische Erscheinungen vorkommt Aus d esem Grunde muß m E auch jeder Versuch das kompl z erte G chtproblem alle n von der Se te der N eren aus zu losen sche tern

Schon GARROD war gene gt n den N eren d e primare Ursache zu erbl cken doch nahm er e ne echte nephr t sche Erkrankung an D e Tatsache daß d e typi schen Stoffwechselveranderungen der G cht auch be sonst ganz ntakten N eren vorkommen konnen und daß nur d e eine Part alfunkt on gestort ist entzog d eser Hypothese den Boden

Spater hat THANNHAUSER (Z u Z) d e Vorstellung entwi kelt daß die G cht auf e ner pr maren konst tut onellen Organm nderwert gke t der N ere hins chtl ch der Partialfunkt on der Harnsaureaussche dung beruhe S e soll aber in den ersten Lebensdezenn en n der Regel latent ble ben un l erst manifest verden wenn im Laufe des Lebens e ne Überbelastung durch re chliche Zufuhr von Nucleoprote den stattgefunden hat Er laßt dabei d e Frage offen ob der S tz dabe d e N erenzelle selbst oder das ubergeordnete innerv erende autonome Nervensystem ist LICHTWITZ (Z) der s ch THANNHAUSER im ve entl chen ans hl eßt mochte sogar das endokrine System n t e nbez ehen ohne h er im e nzelnen eine Entsche dung zu treffen D ese Anschauungen velche die G cht als e ne pr mare N erenerkrankung auffassen und dam t aus der L ste der Stoffwechselerkrankungen stre chen mochten s nd be anderen G chtforschern e BRUGSCH u SCHITTENHELM (Z) UMBER (Z) GUDZENT (Z) MINKOWSKI (Z) m E m t Re ht auf großen W derspruch gestoßen Auch alle ne ere Bearbe ter d eser Kr khe t o HENCH (Z) LOFFLER u KOLLER (Z) BAUER u KLEMPERER (Z) u a lehnen d ese Theor e ab S e be deute e ne e n e t g Hervorhebu g u f Überle ertung einer gewiß w cht gen Teilsto ng auf dem Gesamtg l ete der g cht schen Anomal en Auf so einfa he We e st aber e n so ungeheuer kompl z ertes Problem n cht zu losen D e pr mare N erentheor e rd eder der Frage der elekt ven Schad gung e nzelner Ge ebe gerecht och vermag s e zu erklar n war m n l t alle N ere kranken m t S had gu g ler H rns ureaus che d g und ver nehrter U Abla erung an den Ge ken nd d e Leuk m ker m t ihrer Hyperurikam e G ht ker s nd oder verd n

Das Unzureichende und Unbefriedigende der renalen Theorien hat immer wieder Veranlassung gegeben, noch andere Deutungen zu suchen. Sie werden teils auf dem Gebiete des endogenen Nucleinsäureumsatzes, teils in besonderen Eigentümlichkeiten der Harnsäure selbst oder der von der Ablagerung besonders betroffenen Gewebe angenommen.

BRUGSCH u. SCHITTENHELM (Z) führten die Harnsäureüberschwemmung des gichtischen Organismus auf eine verminderte Zerstörung dieses Nucleinsäureabbauproduktes zurück und sahen darin das Wesen der Gicht. Sie postulierten ein uricolytisches Ferment, das die im intermediären Purinstoffwechsel entstehende Harnsäure normalerweise z. T. abbaut, das aber im gichtischen Organismus fehlt oder in verminderter Menge vorhanden ist. Tatsächlich läßt sich auch eine derartige Harnsäurezerstörung mit Umwandlung in Allantoin in Organbreien bzw. Extrakten der gewöhnlichen Versuchstiere nachweisen. Aber bei den Vögeln, dem dalmatiner Hunde, anthropoiden Affen und insbesondere beim Menschen ist dieser Nachweis bisher nie geglückt, auch nicht BRUGSCH u. SCHITTENHELM selbst. Sie stützten daher ihre Hypothese auf Fütterungsversuche mit Nucleinsäure und Purinbasen, in denen sie nur einen Teil der erwarteten Harnsäure wiederfanden und das Defizit durch Weiterzersetzung der gebildeten Harnsäure evtl. zu Allantoin oder Harnstoff sich erklärten. Heute wissen wir aber mit Sicherheit, daß zum mindesten ein Teil dieser Defizite schon im Darm entsteht, teils durch mangelhafte Resorption, vor allem aber durch bakterielle Zersetzung. STEUDEL u. ELLINGHAUS haben in dieser Richtung besonders beweiskräftige Versuche mitgeteilt, in denen sie zeigen konnten, daß die endogene Harnsäure gewaltig absinken kann, wenn gärende Stühle entleert werden. ABL hatte schon früher auf die Abhängigkeit der Harnsäureausscheidung von der sekretorischen und motorischen Darmtätigkeit hingewiesen. Um eine Allantoinbildung konnte es sich keineswegs handeln, da nach WIECHOWSKIS schönen Untersuchungen der menschliche Harn gar kein endogenes Allantoin enthält und exogen gegebenes wieder quantitativ ausführt. Andererseits wird beim Gesunden subcutan injizierte Harnsäurelösung bis zu 99% wieder ausgeschieden, in den Fällen mit niedrigeren Ausbeuten sind wahrscheinlich Retentionen anzunehmen (BURIAN u. SCHUR, WIECHOWSKI u. a.). Das gleiche konnten später THANNHAUSER u. GUDZENT für intravenös bzw. intramuskulär injizierte Vorstufen der Harnsäure (die Nucleoside Adenosin und Guanin) dartun. Auch sie erschienen zu 75—100% als Harnsäure im Urin wieder, vereinzelt sogar mehr. Bei leichtkranken Gichtikern kann sich die Ausscheidung nach THANNHAUSER verzögern oder ganz ausbleiben. Die manchmal überschießende Harnsäureausscheidung kompliziert natürlich die Deutung solcher Versuche, da sie den Gedanken nahelegt, daß hier von den injizierten Substanzen besondere Reizwirkungen ausgehen. ROSENFELD (unter STEUDEL) fand nach Injektion von guanylsaurem Natrium beim Kaninchen eine Vermehrung der N-Ausscheidung, die er auf eine spezifisch dynamische Wirkung der Guanylsäure zurückführte. In analogen Versuchen beim Menschen von HEYDKAMP ließ sich der gleiche Effekt der überschießenden Harnsäureausscheidung feststellen, dagegen keine Steigerung des Gaswechsels. Von einer echten dynamischen Wirkung im Sinne RUBNERS, die stets in einer Oxydationssteigerung sich zu erkennen gibt, kann also mithin nicht die Rede sein, sondern nur — von einer dynamischen Wirkung auf den intermediären Nucleinstoffwechsel. Dabei ist zu bedenken, daß Nucleinsäuren und ihre Spaltprodukte selbst bei oraler Fütterung sehr differente Substanzen sind. LEINWEIN hat an meiner früheren Klinik die dynamische Wirkung der Nucleinsäuren untersucht und dabei nach der ersten Gabe meist eine normale oder sogar übernormale Steigerung der Oxydationen gefunden, bei vermehrter Darreichung

dagegen langanhaltende Stoff vechselsenkun n d e fast wie Schockwirkungen aus sal en ob vohl deren charakter t che Er che nungen (T mperatur und Blutdruck senkungen) fehlten

Erst recht kompl z ert l egen d e D n l parenteraler L nverleibung Sub cutane Injekt o en von Nucle nsa e ode l ren S lzen nachen au ge prochenes F ber manch nal verbunden m t Schuttelfrost und haben daher ze t ve e als pyret sche M ttel therapeut ch Ver endu g fu den (z B be der Behandlung der Metalues) D e Pe z rku g der Nucleoprote de und ihrer Abba produkte br ngt somit e ne große Uns cherhe t n d e Bewertung aller d rart ger Futterungs und Inj kt onsversu h so daß alle Schl ßfol er ngen m t e nem gewissen Frage ze hen versehen werden mus en Trotzdem muß man n E daran fe thalten daß bisher noch k n bewe ender Versuch dafur vorl egt daß der menschl che Organismus den Purinkern zu sprengen vermag

Tatsachl ch haben auch BRUGSCH UMBER u a hre Ans cht daß die Harnsaure n cht das e nz ge Endprodukt des Nucle nsaurestoff vechsels se rev d ert nur SCHITTENHELM h elt s e noch aufrecht und fuhrte d e negat ven Befunde h ns chtlich des Vorhandense ns e nes ur colyt schen Fermentes auf d e Schwier gke ten seines Nach ve ses zuruck Spater s nd FOLIN u Mitarb nochmal fur d e Ex tenz e nes ur colyt sche Fermentes eingetrete Wahrend UMBER WIECHOWSKI u a wie sch on erwahnt parenteral vor allem intravenos zugefuhrte Harnsaure q ant tat v oder fast quant tat v im Harn wiederfanden gelang das FOLIN u Mitarb nur h ns cht lich 30— 0 % Daraus folgerte FOLIN daß d e Harnsaure doch im menschl l en Orga n mus abgebaut verden kann und zwar n mmt er an daß das im Blute gesch eht Auch BIEN u ZUCKER fanden im Blut e ne Urikol e die be m G cht ker er mu dert sein soll

LOFFLER u KOLLER haben d ese Versuche be mehreren G cht kern m t intra venosen Injekt onen von 1—1 5 g Harnsaure nd oral m t 300—400 g Thymus nachgepruft und s nd dabe zu gle chen Ergebniss n ie FOLIN geko nmen Dabei st eg d e Konzentrat on von t m Harne b s auf 100 mg % Trotzden d e Hyperurikam e von 5 auf 7 m / in d e Hohe g ng kam es in ke en Falle zu e nen Anfall as als Nebenbefund beacl tens vert st Ist n t d esen erneuten Versuchen die außerde n alteren ebenso e n vandfre en iderspreche n d e Ex ste z e ner Ur colyse be m Menschen erwiesen? Durchaus n cht Auch LOFFLER u KOLLER z ehen n cht d esen Sch luß Selbst FOLINS e ge e Versuche sprechen da gegen vie schon LICHTWITZ u CZONITZER geze gt haben Wahrend be Hunden a h ntravenoser U Zufuhr die Blutl arn aure nach starkem Anst ege schon nach wen gen Minuten eder abs nkt ble ben be m Mensel en l e W rte nach kurzem Ab nken lange ubernormal hoch Wo ble bt n l zu äch t n cht m Harn w edergefundene Harns ure? W e t der ans hl eßende Harnsaureschwund in solchen Versuchen zu erklaren? Be den Sch ankunge der endoge en Harnsa re d e als Versuchsbasis genommen wurde i t es fast un o l ch kle e Mengen ver zogert ausgesch edener Harnsaure an den Nachtagen n t S cherl e t z i fa en Außerden l o inte LUCKE (L t be Z) nach eisen daß schon normaler e se l e ent rotrope d l n Spe chel Magensaft Galle Pankreassaft ausgesch edene Ha nsaure 10—15 der Ur l arnsaure betragt Pe Bel t ngen durfte der Prozentsatz ahrsche nl ch v el l ol er se n A el e ne Aus l e dung d rcl den Darm m ß in Erwag ezogen verden wobei entsprecl ende M ngen r cht not e l g m Stul l iedergefun le z erde brauchen Sehr wicht g fur d e Frage d r Ur colys s nd ne o U ters cl nge von GFREN BENDICH i Mitarb Sie v rfuttert n i otop che U nit i ark erten N 15 im Mengen vo S —S 3 mg be m Me s l en un l fan l nur ° o im Harn w eder ler Rest ar an cl e nen l durch B kter en in Harnstoff umge an l lt e n kle ner Rest vielle cht zu l bo den

aufgebaut. Wurde aber die gleiche Menge intravenös injiziert, so erschien sie zu 95% im Harn wieder. Eine Uricolyse war also auszuschließen.

Es besteht nun eine große Diskrepanz zwischen Ansichten von THANNHAUSER und seiner Schule (Z. u. Z.) einerseits und SCHITTENHELM u. Mitarb. andererseits (Lit. bei CHROMETZKA). THANNHAUSER nimmt an, daß die Purine in den oberen Darmabschnitten nur unvollständig resorbiert werden und daher in den unteren der bakteriellen Zersetzung bis zu den Endprodukten durch Bakterientätigkeit anheimfallen. Demgegenüber vertritt SCHITTENHELM auf Grund der Untersuchungen des Gesamtstoffwechsels und des Kotes auf die hier nicht näher eingegangen werden kann, die Ansicht, daß es eine *Bakteriopurinolyse* nicht gibt. Spätere Untersuchungen von ROBERTSON, HICKS u. MARSTON sprechen bis zu einem gewissen Grade in dem gleichen Sinne. Sie verfolgten nach Fütterung von 15 g Nucleinsäure die Phosphorsäureausscheidung aus dem Zerfall dieser Substanzen im Harn und fanden sie sehr rasch zu 85—98% wieder, während nur ein kleiner Teil der dazugehörigen Purine als Harnsäure ausgeschieden wurde. Hinsichtlich des Schicksals der abgespaltenen Purine im übrigen kann aus solchen Versuchen natürlich nichts geschlossen werden, so daß die Frage der Purinolyse im Darm nach wie vor offen bleibt.

Die Annahme von BRUGSCH u. ROTHER, daß Harnsäure in größeren Mengen durch die Galle in den Darm ausgeschieden und dort bakteriell zersetzt wird, hat sich nicht bestätigen lassen. Von den 36 g Ū, die SCHITTENHELM u. HARPUDER injizierten, fanden sich bei sofortiger postmortaler Untersuchung nur minimale Mengen in Niere und Leber wieder, wobei allerdings zu bedenken ist, daß Ū-Analysen in Organen recht schwierig und mit großen Fehlerquellen behaftet sind. Auf andere Stoffe, die bei einem evtl. Abbau der Harnsäure entstehen konnten, wie Allantoin, Harnstoff oder die Zwischenprodukte, die BILTZ u. SCHAUDER u. a. [Lit. bei CHROMETZKA (Z)] bei der Ū-Oxydation mit Säuren im Reagensglas fanden, wurde nicht gefahndet. Allantoin als Zwischenprodukt zu weiterem Abbau kommt wohl kaum in Betracht, da injiziertes Allantoin von SCHITTENHELM u. WARNAT zu 95—103%, von WIECHOWSKI zu 15—65%, von CHROMETZKA u. SCHNORR zu 50% im Harn wiedergefunden wurden. Der Harnsäureschwund in den genannten Versuchen bleibt also wie so viele Probleme des Nucleinsäurestoffwechsels vorläufig ungeklärt. Aus den letzten 1½ Jahrzehnten liegen einige neuere Versuche vor, die hier weiterführen konnten. Zu erwähnen ist dabei vor allem die wichtige Untersuchung von J. B. WYNGAARDEN u. DE WITT STETTEN jr., die bei intravenösen Injektionen von 1 g mit N^{15} markierter Harnsäure 64,7% im Harn, 17,1% als Harnstoff und 0,8% als Ammoniak wiederfanden.

Angesichts der auf S. 914 zitierten Untersuchungen muß man daran festhalten, daß ein Harnsäuredefizit überhaupt nicht allgemein anerkannt wird und daß im allgemeinen die Untersuchungen, die das injizierte Material quantitativ oder annähernd quantitativ wiederfinden, m. E. die größere Überzeugungskraft haben als solche, die nur Teile davon wiedergewinnen. Angesichts dieser ganzen sehr komplizierten Sachlage kann m. E. keine Rede davon sein, daß die Existenz eines uricolytischen Ferments beim Menschen bewiesen oder auch nur wahrscheinlich gemacht worden wäre. Darin herrscht in allen neueren Darstellungen der Gicht Einigkeit.

Untersuchungen von ABDERHALDEN u. BUADZE über die Beziehungen zwischen Purin- und Kreatinstoffwechsel haben von einer ganz anderen Seite her den physiologischen und pathologischen intermediären Stoffwechsel der Nucleinsäure beleuchtet. Sie fanden nach Zusatz von Nucleinsäure und Purinbasen (Adenin, Guanin) zu Muskel-, Leber- und Milzbrei eine erhebliche Steigerung des Kreatin- bzw. Kreatiningehaltes. Dasselbe gilt für Histidin, Hydantoin und N-Methylhydantoin, während Harnsäure und Uracil sich als unwirksam erwiesen. Die gleiche

Vermehrung der Kreatin- bzw. der Kreatininausscheidung ließ sich nach Fütterung von Tauben und Hunden mit Nucleinsäuren und Histidin feststellen. Auch beim Menschen steigert reichliche Purinzufuhr nach ZWARENSTEIN nicht nur die Harnsäure, sondern auch die Gesamtkreatininausscheidung. Alle diese Befunde haben ABDERHALDEN den Gedanken nahegelegt, daß ein gewisser Anteil der Purinbasen normalerweise auf bisher noch unbekannten Bahnen zu Kreatin bzw. Kreatinin abgebaut wird, während der Hauptteil den Weg zu der nicht weiter aufspaltbaren Harnsäure einschlägt. Sollten diese Versuche, die im Gegensatz zu Befunden von STEUDEL u. FREISE mit intravenöser Darreichung von nucleinsaurem Natrium beim Hunde stehen, und ihre Deutung sich bestätigen lassen, so legen sie den auch von ABDERHALDEN bereits hypothetisch geäußerten Gedanken nahe, ob nicht nach der Seite des intermediären Stoffwechsels die Gicht dadurch entsteht oder zum mindesten in ihrer Entstehung sehr wesentlich begünstigt wird, daß im gichtischen Organismus der Abbau der Nucleine in viel größerem Umfange als in der Norm den Weg zur Harnsäure zu ungunsten der Kreatinbildung geht. Damit wäre der Charakter der Gicht als einer echten Stoffwechselkrankheit natürlich evident. ABDERHALDEN u. BUADZE haben in dieser Richtung auch bereits einige orientierende Versuche angestellt, die ergaben, daß Harn und Blut von Gichtikern erheblich weniger Kreatin bzw. Kreatinin enthält als die gleichen Flüssigkeiten von Normalen (0,3—1,2 g im Urin, 4,2 mg % im Blut gegenüber 0,8—2,6 g bzw. 6 mg %). Gegen ABDERHALDENs Hypothese sprechen die S. 877 erwähnten Isotopenuntersuchungen von BARNES u. SCHOENHEIMER, die keine Beziehungen zwischen Kreatin- und Purinstoffwechsel fanden. Nachprüfungen der ABDERHALDENschen Versuche und Anschauungen beim gesunden und gichtischen Menschen durch CHROMETZKA (Z) ergeben keine eindeutige Antwort, so daß es um diese Theorie heute still geworden ist.

Schließlich sei noch eine neue Stoffwechseltheorie von KÜHNAU u. SCHIERING erwähnt. Sie sehen das Wesen des gichtischen Stoffwechsels in einem gesteigerten Abbau der Nucleinsäuren und dadurch bedingter vermehrter Ū-Produktion. Sie stützen sich dabei auf eine von ihnen im Gegensatz zu THANNHAUSER gefundene Vermehrung der Nucleotide und des anorganischen Phosphors im Blut. Diese Erhöhung, die auf vermehrten Nucleotidabbau bezogen wird, war in Verbindung mit verminderter Ū-Ausscheidung schon von anderen Autoren gefunden worden. Der gesteigerte Nucleotidgehalt des Gichtikerblutes bei gleichzeitig vermehrter Zersetzung würde bedeuten, daß im gichtischen Organismus der endogene Nucleoproteidumsatz erheblich gesteigert ist. Das aber ist sehr unwahrscheinlich und widerspricht vielen Beobachtungen. Die Folge wäre eine vermehrte Ū-Bildung, die sich nicht nur in einer Hyperurikämie, sondern auch in einer vermehrten Ausscheidung von Ū äußern müßte. Die erstere besteht meist, aber für die letztere liegt in der Regel kein Anhalt vor. SCHITTENHELM sieht in den Ergebnissen von KÜHNAU u. SCHIERING eine wertvolle Stütze und Ergänzung seiner eigenen Theorie. Der Hauptteil der Nucleotide in Blut und Geweben ist die Adenosintriphosphorsäure, die auch im Kohlenhydratstoffwechsel eine große Rolle bei den Phosphorylierungsvorgängen spielt. Normalerweise wird sie nur zu einem kleinen Teil und zwar hydrolytisch abgebaut, nur ein sehr kleiner Teil zu Ū oxydiert. KÜHNAU u. SCHIERING nehmen nun an, daß bei der Gicht der Weg zur Ū in einem gegenüber der Norm erheblich vermehrten Maße beschritten wird. Eine Stütze ihrer Ansicht sehen sie in der von manchen Seiten beobachteten günstigen Wirkung des Vitamins B_1 bzw. der Cocarboxylase (der Aneurinpyrophosphorsäure), die bei der Resynthese der Adenosintriphosphorsäure wesentlich beteiligt ist. Auch beriberiähnliche Symptome (neuritische und kardiale) bei der Gicht werden in dieser Richtung gedeutet. Vorläufig ist das nur eine Arbeitshypothese.

aufgebaut Wurde aber die gleiche Menge intravenos injiziert so erschien sie zu 95% im Harn wieder Eine Uricolyse war also auszuschließen

Es besteht nun eine große Diskrepanz zwischen Ansichten von THANNHAUSER und seiner Schule (Z u Z) einerseits und SCHITTENHELM u Mitarb andererseits (Lit bei CHROMETZKA) THANNHAUSER nimmt an daß die Purine in den oberen Darmabschnitten nur unvollstandig resorbiert werden und daher in den unteren der bakteriellen Zersetzung bis zu den Endprodukten durch Bakterientätigkeit anheimfallen Demgegenuber vertritt SCHITTENHELM auf Grund der Untersuchungen des Gesamtstoffwechsels und des Kotes auf die hier nicht naher eingegangen werden kann die Ansicht, daß es eine *Bakteriopurinolyse* nicht gibt Spatere Untersuchungen von ROBERTSON HICKS u MARSTON sprechen bis zu einem gewissen Grade in dem gleichen Sinne Sie verfolgten nach Futterung von 15 g Nucleinsaure die Phosphorsaureausscheidung aus dem Zerfall dieser Substanzen im Harn und fanden sie sehr rasch zu 85—98% wieder wahrend nur ein kleiner Teil der dazugehorigen Purine als Harnsaure ausgeschieden wurde Hinsichtlich des Schicksals der abgespaltenen Purine im ubrigen kann aus solchen Versuchen naturlich nichts geschlossen werden so daß die Frage der Purinolyse im Darm nach wie vor offen bleibt

Die Annahme von BRUGSCH u ROTHER daß Harnsaure in großeren Mengen durch die Galle in den Darm ausgeschieden und dort bakteriell zersetzt wird hat sich nicht bestatigen lassen Von den 36 g Ū die SCHITTENHELM u HARPUDER injizierten fanden sich bei sofortiger postmortaler Untersuchung nur minimale Mengen in Niere und Leber wieder wobei allerdings zu bedenken ist daß Ū Analysen in Organen recht schwierig und mit großen Fehlerquellen behaftet sind Auf andere Stoffe die bei einem evtl Abbau der Harnsaure entstehen konnten wie Allantoin Harnstoff oder die Zwischenprodukte die BILTZ u SCHAUDER u a [Lit bei CHROMETZKA (Z)] bei der Ū Oxydation mit Sauren im Reagensglas fanden wurde nicht gefahndet Allantoin als Zwischenprodukt zu weiterem Abbau kommt wohl kaum in Betracht da injiziertes Allantoin von SCHITTENHELM u WARNAT zu 95—103% von WIECHOWSKI zu 15—65% von CHROMETZKA u SCHNOBB zu 50% im Harn wiedergefunden wurden Der Harnsaureschwund in den genannten Versuchen bleibt also wie so viele Probleme des Nucleinsaurestoffwechsels vorlaufig ungeklart Aus den letzten 1½ Jahrzehnten liegen einige neuere Versuche vor die hier weiterfuhren konnten Zu erwahnen ist dabei vor allem die wichtige Untersuchung von J B WYNGAARDEN u DE WITT STETTEN jr die bei intravenosen Injektionen von 1 g mit N^{15} markierter Harnsaure 64 7% im Harn 17 1% als Harnstoff und 0 8% als Ammoniak wiederfanden

Angesichts der auf S 914 zitierten Untersuchungen muß man daran festhalten daß ein Harnsauredefizit uberhaupt nicht allgemein anerkannt wird und daß im allgemeinen die Untersuchungen die das injizierte Material quantitativ oder annahernd quantitativ wiederfinden m E die großere Uberzeugungskraft haben als solche die nur Teile davon wiedergewinnen Angesichts dieser ganzen sehr komplizierten Sachlage kann m E keine Rede davon sein daß die Existenz eines uricolytischen Ferments beim Menschen bewiesen oder auch nur wahrscheinlich gemacht worden ware Darin herrscht in allen neueren Darstellungen der Gicht Einigkeit

Untersuchungen von ABDERHALDEN u BUADZE uber die Beziehungen zwischen Purin und Kreatinstoffwechsel haben von einer ganz anderen Seite her den physiologischen und pathologischen intermediaren Stoffwechsel der Nucleinsaure beleuchtet Sie fanden nach Zusatz von Nucleinsaure und Purinbasen (Adenin Guanin) zu Muskel Leber und Milzbrei eine erhebliche Steigerung des Kreatin bzw Kreatiningehaltes Dasselbe gilt fur Histidin Hydantoin und N Methylhydantoin wahrend Harnsaure und Uracil sich als unwirksam erwiesen Die gleiche

Vermehrung der Kreatin- bzw. der Kreatininausscheidung ließ sich nach Fütterung von Tauben und Hunden mit Nucleinsäuren und Histidin feststellen. Auch beim Menschen steigert reichliche Purinzufuhr nach ZWARENSTEIN nicht nur die Harnsäure-, sondern auch die Gesamtkreatininausscheidung. Alle diese Befunde haben ABDERHALDEN den Gedanken nahegelegt, daß ein gewisser Anteil der Purinbasen normalerweise auf bisher noch unbekannten Bahnen zu Kreatin bzw. Kreatinin abgebaut wird, während der Hauptteil den Weg zu der nicht weiter aufspaltbaren Harnsäure einschlägt. Sollten diese Versuche, die im Gegensatz zu Befunden von STEUDEL u. FREISE mit intravenöser Darreichung von nucleinsaurem Natrium beim Hunde stehen, und ihre Deutung sich bestätigen lassen, so legen sie den auch von ABDERHALDEN bereits hypothetisch geäußerten Gedanken nahe, ob nicht nach der Seite des intermediären Stoffwechsels die Gicht dadurch entsteht oder zum mindesten in ihrer Entstehung sehr wesentlich begünstigt wird, daß im gichtischen Organismus der Abbau der Nucleine in viel größerem Umfange als in der Norm den Weg zur Harnsäure zu ungunsten der Kreatinbildung geht. Damit wäre der Charakter der Gicht als einer echten Stoffwechselkrankheit natürlich evident. ABDERHALDEN u. BUADZE haben in dieser Richtung auch bereits einige orientierende Versuche angestellt, die ergaben, daß Harn und Blut von Gichtikern erheblich weniger Kreatin bzw. Kreatinin enthält als die gleichen Flüssigkeiten von Normalen (0,3—1,2 g im Urin, 4,2 mg % im Blut gegenüber 0,8—2,5 g bzw. mg %). Gegen ABDERHALDENs Hypothese sprechen die S. 877 erwähnten Isotopenuntersuchungen von BARNES u. SCHOENHEIMER, die keine Beziehungen zwischen Kreatin- und Purinstoffwechsel fanden. Nachprüfungen der ABDERHALDENschen Versuche und Anschauungen beim gesunden und gichtischen Menschen durch CHROMETZKA (2) ergeben keine eindeutige Antwort, so daß es um diese Theorie heute still geworden ist.

Schließlich sei noch eine neue Stoffwechseltheorie von KÜHNAU u. SCHIFFRING erwähnt. Sie sehen das Wesen des gichtischen Stoffwechsels in einem gesteigerten Abbau der Nucleinsäuren und dadurch bedingter vermehrter U-Produktion. Sie stützen sich dabei auf eine von ihnen im Gegensatz zu THANNHAUSER gefundene Vermehrung der Nucleotide und des anorganischen Phosphors im Blut. Diese Erhöhung, die auf vermehrten Nucleotidabbau bezogen wird, war in Verbindung mit verminderter P-Ausscheidung schon von anderen Autoren gefunden worden. Der gesteigerte Nucleotidgehalt des Gichtikerblutes bei gleichzeitig vermehrter Zersetzung würde bedeuten, daß im gichtischen Organismus der endogene Nucleoproteidumsatz erheblich gesteigert ist. Das aber ist sehr unwahrscheinlich und widerspricht vielen Beobachtungen. Die Folge wäre eine vermehrte Ū-Bildung, die sich nicht nur in einer Hyperurikämie, sondern auch in einer vermehrten Ausscheidung von Ū äußern müßte. Die erstere besteht meist, aber für die letztere liegt in der Regel kein Anhalt vor. SCHITTENHELM sieht in den Ergebnissen von KÜHNAU u. SCHIFFRING eine wertvolle Stütze und Ergänzung seiner eigenen Theorie. Der Hauptteil der Nucleotide in Blut und Geweben ist die Adenosintriphosphorsäure, die auch im Kohlenhydratstoffwechsel eine große Rolle bei den Phosphorylierungsvorgängen spielt. Normalerweise wird sie nur zu einem kleinen Teil, und zwar hydrolytisch, abgebaut, nur ein sehr kleiner Teil zu Ū oxydiert. KÜHNAU u. SCHIFFRING nehmen nun an, daß bei der Gicht der Weg zur Ū in einem gegenüber der Norm erheblich vermehrten Maße beschritten wird. Eine Stütze ihrer Ansicht sehen sie in der von manchen Seiten beobachteten günstigen Wirkung des Vitamins B_1 bzw. der Cocarboxylase, der Aneurinpyrophosphorsäure, die bei der Resynthese der Adenosintriphosphorsäure wesentlich beteiligt ist. Auch beriberiähnliche Symptome (neuritische und kardiale) bei der Gicht werden in dieser Richtung gedeutet. Vorläufig ist das nur eine Arbeitshypothese.

aufgebaut Wurde aber die gleiche Menge intravenos injiziert so erschien sie zu 95% im Harn wieder Eine Uricolyse war also auszuschließen

Es besteht nun eine große Diskrepanz zwischen Ansichten von THANNHAUSER und seiner Schule (Z u Z) einerseits und SCHITTENHELM u Mitarb andererseits (Lit bei CHROMETZKA) THANNHAUSER nimmt an daß die Purine in den oberen Darmabschnitten nur unvollstandig resorbiert werden und daher in den unteren der bakteriellen Zersetzung bis zu den Endprodukten durch Bakterientatigkeit anheimfallen Demgegenuber vertritt SCHITTENHELM auf Grund der Untersuchungen des Gesamtstoffwechsels und des Kotes auf die hier nicht naher eingegangen werden kann die Ansicht daß es eine *Bakteriopurinolyse* nicht gibt Spatere Untersuchungen von ROBERTSON HICKS u MAFSTON sprechen bis zu einem gewissen Grade in dem gleichen Sinne *Sie verfolgten nach Futterung von* 15 g Nucleinsaure die Phosphorsaureausscheidung aus dem Zerfall dieser Substanzen im Harn und fanden sie sehr rasch zu 85—98% wieder wahrend nur ein kleiner Teil der dazugehorigen Purine als Harnsaure ausgeschieden wurde Hinsichtlich des Schicksals der abgespaltenen Purine im ubrigen kann aus solchen Versuchen naturlich nichts geschlossen werden so daß die Frage der Purinolyse im Darm nach wie vor offen bleibt

Die Annahme von BRUGSCH u ROTHER daß Harnsaure in großeren Mengen durch die Galle in den Darm ausgeschieden und dort bakteriell zersetzt wird hat sich nicht bestatigen lassen Von den 36 g Ū die SCHITTENHELM u HARPUDER injizierten fanden sich bei *sofortiger* postmortaler Untersuchung nur minimale Mengen in Niere und Leber wieder wobei allerdings zu bedenken ist daß Ū *Analysen in Organen recht schwierig und mit großen Fehlerquellen behaftet sind* Auf andere Stoffe die bei einem evtl Abbau der Harnsaure entstehen konnten wie Allantoin Harnstoff oder die Zwischenprodukte die BILTZ u SCHAUDER u a [Lit bei CHROMETZKA (Z)] bei der Ū Oxydation mit Sauren im Reagensglas fanden wurde nicht gefahndet Allantoin als Zwischenprodukt zu weiterem Abbau kommt wohl kaum in Betracht da injiziertes Allantoin von SCHITTENHELM u WARNAT zu 95—103% von WIECHOWSKI zu 15—65% von CHROMETZKA u SCHNORR zu 50% im Harn wiedergefunden wurden Der Harnsaureschwund in den genannten Versuchen bleibt also wie so viele Probleme des Nucleinsaurestoffwechsels vorlaufig ungeklart Aus den letzten 1½ Jahrzehnten liegen einige neuere Versuche vor die hier weiterfuhren konnten Zu erwahnen ist dabei vor allem die wichtige Untersuchung von J B WYNGAARDEN u DE WITT STETTEN jr die bei intravenosen Injektionen von 1 g mit N^{15} markierter Harnsaure 64 7% im Harn 17 1% *als Harnstoff* und 0 8% als Ammoniak wiederfanden

Angesichts der auf S 914 zitierten Untersuchungen muß man daran festhalten daß ein Harnsauredefizit uberhaupt nicht allgemein anerkannt wird und daß im allgemeinen die Untersuchungen die das injizierte Material quantitativ oder annahernd quantitativ wiederfinden m E die großere Überzeugungskraft haben als solche die nur Teile davon wiedergewinnen Angesichts dieser ganzen sehr komplizierten Sachlage kann m E keine Rede davon sein daß die Existenz eines uricolytischen Ferments beim Menschen bewiesen oder auch nur wahrscheinlich gemacht worden ware Darin herrscht in allen neueren Darstellungen der Gicht Einigkeit

Untersuchungen von ABDERHALDEN u BUADZE uber die Beziehungen zwischen Purin und Kreatinstoffwechsel haben von einer ganz anderen Seite her den physiologischen und pathologischen intermediaren Stoffwechsel der Nucleinsaure beleuchtet *Sie fanden nach Zusatz von Nucleinsaure und Purinbasen (Adenin,* Guanin) zu Muskel Leber und Milzbrei eine erhebliche Steigerung des Kreatin bzw Kreatiningehaltes Dasselbe gilt fur Histidin Hydantoin und N Methylhydantoin wahrend Harnsaure und Uracil sich als unwirksam erwiesen Die gleiche

Bornstein und Griesbach haben eine gebundene Form der Harnsaure im Blut angenommen in dem Sinne daß die Harnsaure analog dem Zucker mit den ublichen Bestimmungsmethoden nicht in vollem Umfange erfaßt wird

Aber alle derartigen Angaben uber besondere Bindungen der Harnsaure im Blut sei es bei Normalen sei es bei Gichtikern haben der Kritik nicht standhalten konnen Wir mussen anscheinend auch heute noch daran festhalten daß die Harnsaure im Blut als freies Mononatriumurat kreist (Gudzent) d h in derselben Form in der sie in den Tophi zur Ablagerung kommt Schade hat in sehr interessanten kolloidchemischen Untersuchungen den Nachweis zu fuhren gesucht daß die Harnsaure im Blute in kolloidaler Form kreise Schon His und Paul sowie Gudzent hatten gezeigt daß man unter besonderen Bedingungen ubersattigte Losungen von Harnsaure und deren Salzen erhalten kann Schade konnte im Reagensglas dartun *daß ehe es zu einem kristallinischen Ausfall der Saure bzw* ihrer Salze kommt die Zwischenstufe einer relativ stabilen gallertartigen Kolloidform durchlaufen wird Durch kolloidstabilisierende Stoffe wie Serumeiweißkorper Harnstoff Glykogen Nucleinsauren usw kann dieser Kolloidzustand festgehalten und der kristallinische Ausfall verhindert werden So interessant solche Reagensglasversuche auch sind so vermogen sie fur die besonders komplizierten Verhaltnisse des Korpers doch nichts auszusagen da die grobdisperse Phase erst in 1%igen Losungen eintritt die niemals im Korper vorkommen Daher wird auch von den meisten Forschern die Übertragung der wichtigen Schadeschen Befunde auf den Menschen abgelehnt ebenso wie alle daraus ableitbaren Hypothesen uber das Wesen der Gicht

Da auch dieser Weg uber besondere physikalische oder chemische Zustandsveranderungen der Harnsaure der Losung des Gichtproblems naher zu kommen sich nicht als aussichtsreich erwiesen hat ist von einzelnen Gichtforschern eine *besondere Beschaffenheit des von den Harnsaureablagerungen befallenen Gewebes* (Gelenke und ihre Anhange) angenommen worden Der Gedanke einer besonderen Affinitat der Harnsaure vor allem zum Knorpel ist seit Garrod von fast allen Klinikern der Gicht ausgesprochen worden Auch in seiner letzten Darstellung hat das Minkowski wieder scharf betont Dabei handelt es sich zunachst nur um die Feststellung einer klinisch gesicherten Tatsache Gudzent (Z) hat sie zum Ausgangspunkt einer besonderen Theorie gemacht und den Ausdruck *Urathistechie* gepragt worunter er eine pathologische Neigung gewisser Gewebe des Gichtikers die Harnsaure und ihre Salze zuruckzuhalten versteht Sein entscheidender Versuch war folgender Injiziert man 1 g kristallinisches Mononatrium in bestimmter Losung intravenos so erscheinen in den ersten Stunden 30% im Urin 70% sind aber zunachst aus dem Blut verschwunden mussen also zunachst ins Gewebe abgewandert sein und werden dann allmahlich im Laufe einiger Tage von ihm wieder abgegeben so daß erst nach 3—4 Tagen 80—100% der Zufuhr wieder ausgeschieden ist In der gleichen Versuchsanordnung beim Gichtiker findet diese sekundare Abgabe der verschwundenen Harnsaure gar nicht oder jedenfalls in erheblich vermindertem Maße statt Daß es sich dabei nicht um eine Nierenschadigung etwa im Sinne Thannhausers (Z) handelt schließt Gudzent aus dem Fehlen eines sekundaren Anstiegs der Blutharnsaure wie er beim Gesunden parallel mit der Nachausscheidung regelmaßig resultiert Übereinstimmend mit diesen Befunden sah Beckmann wahrend eines Gichtanfalles bei einem Kranken mit Amyloidschrumpfniere die Konzentration der Harnsaure im Ödem erheblich hoher ansteigen als im Blute Mit dem postkritischen Anstieg der Harnsaureflut entleerte sich die Gewebsharnsaure wieder ins Blut und aus diesem in den Urin Auch die vergleichenden Untersuchungen der Harnsäure im Blut und in der Gelenkflussigkeit von Baas lassen erkennen daß beim

die durch weitere Untersuchungen gepruft und bestatigt werden muß [Nah darüber bei STEPP KÜHNAU SCHRODER Die Vitamine und ihre klinische Anw dung 7 Aufl S 145 (1952)]

Einen großen Fortschritt in der Pathophysiologie der Gicht insbesondere d Ū Stoffwechsels bedeuten die neueren Isotopenuntersuchungen DE WITT STETTE jr u Mitarb J W BENEDICT u FOSCHAUS Sie injizierten Harnsaure in d isotoper Stickstoff (N^{15}) eingebaut war intravenos und bestimmten bei einer Kost die ein N Gleichgewicht garantierte seine Ausscheidung im Harn Dabei gewan nen sie 2 Aufschlusse zunachst uber den sogenannten missible pool of uric acid worunter die Menge U im Korper der Versuchsperson verstanden wird die sich mit der injizierten isotopen Menge Harnsaure zu mischen vermag Aus dem Ver gleich der Konzentrationen in einem gegebenen Augenblick laßt sich die Menge isotoper Ū im missible pool berechnen Die 2 Aufklarung betrifft die Tatsache daß mit der Lange der Zeit seit der Injektion die Konzentration von N^{15} in der Harn saure im Organismus absinkt weil sich neue nicht isotopische Harnsaure beim Abbau im normalen Stoffwechsel bildet Die Starke des Absinkens ist ein Maß fur die Neubildung der gewohnlichen Harnsaure Mit der geschilderten Technik wurden zunachst Versuche bei 4 normalen Menschen vorgenommen Der missible pool enthielt dabei im Durchschnitt 1131 mg (866—1371 mg) Harnsaure Bei einem leichten Gichtiker außerhalb eines Anfalls waren es 4742 mg bei einem Schwerkranken im Anfall 18450—31000 mg

Weitere Versuchsreihen wurden mit Verfutterung von isotopem Glykokoll (N^{15} in der α Aminogruppe) durchgefuhrt Es wird nach BISHOP u Mitarb bei der Gicht in großen Mengen in U eingebaut Beim normalen Menschen der als ureo telisches Wesen bezeichnet wird erscheint das Glykokoll sehr rasch als Harn stoff (U) im Harne Im Gegensatz dazu erscheint bei Vogeln die als Uricoteliker bezeichnet werden der Glykokoll N auch in der isotopen Form im Harn als Harnsaure Bei 3 Gichtikern wurde ein von der Norm abweichendes Verhalten festgestellt in dem ein sehr großer Teil des isotopen Glykokoll N als Harnsaure ausgeschieden wurde und zwar 3mal mehr als beim Gesunden Daraus schließen die Autoren *daß die Hauptstorung des gichtischen* Stoffwechsels *in einer ver mehrten Harnsaure*bildung in einer weitgehenden Uricotelie bei einer normalen Weise ureotelen Species besteht A F MULLER u BAUER behaupten allerdings daß die Harnsaureuberproduktion nur in 1/4 der Falle sich findet wahrend 3/4 der Gichtiker sich wie Normalpersonen verhalten (vgl auch THANNHAUSER) Eine spezifische Storung der Nierenfunktion lehnen sie ab Angesichts dieser wichtigen Feststellungen die noch auf eine breitere Basis gestellt werden mussen haben andere Erklarungsversuche heute zunachst fast nur noch sekundares Interesse

Manche Autoren suchten das Wesen der Gicht in einem veranderten chemi schen oder physikalischen Zustande der im Korper des Gichtikers kreisenden Harnsaure So nahm MINKOWSKI (Z) gestutzt auf GOTOS und eigene Versuche uber die Fahigkeit gewisser Nucleinsauren Harnsaure durch Bindung in Losung zu halten an daß normalerweise zum mindesten ein Teil der Harnsaure bzw ihrer Salze in Bindung mit Nucleinsauren kreist Der Nachweis geringer Mengen von Nucleotiden im Blut durch THANNHAUSER und CZONICZER haben dieser Auffassung neuerdings eine gewisse Stutze gegeben indem sie im normalen Blute 2—3 mg % Nucleotid N fanden d h eine doppelt so große Menge wie fur den Ū N Harnsaure nucleinsaureverbindungen sind aber im Blute bisher nie gefunden worden

Auch an glykosidartige Bindungen von Harnsaure mit Zucker im Blut ist ge dacht worden

Bornstein und Griesbach haben eine gebundene Form der Harnsäure im Blut angenommen in dem Sinne daß die Harnsäure analog dem Zucker mit den üblichen Bestimmungsmethoden nicht in vollem Umfange erfaßt wird

Aber alle derartigen Angaben über besondere Bindungen der Harnsäure im Blut sei es bei Normalen sei es bei Gichtikern haben der Kritik nicht standhalten können Wir müssen anscheinend auch heute noch daran festhalten daß die Harnsäure im Blut als freies Mononatriumurat kreist (Gudzent) d h in derselben Form in der sie in den Tophi zur Ablagerung kommt Schade hat in sehr interessanten kolloidchemischen Untersuchungen den Nachweis zu führen gesucht daß die Harnsäure im Blute in kolloidaler Form kreise Schon His und Paul sowie Gudzent hatten gezeigt daß man unter besonderen Bedingungen übersättigte Lösungen von Harnsäure und deren Salzen erhalten kann Schade konnte im Reagensglas dartun daß ehe es zu einem kristallinischen Ausfall der Säure bzw ihrer Salze kommt die Zwischenstufe einer relativ stabilen gallertartigen Kolloidform durchlaufen wird Durch kolloidstabilisierende Stoffe wie Serumeiweißkörper Harnstoff Glykogen Nucleinsäuren usw kann dieser Kolloidzustand festgehalten und der kristallinische Ausfall verhindert werden So interessant solche Reagensglasversuche auch sind so vermögen sie für die besonders komplizierten Verhältnisse des Körpers doch nichts auszusagen da die grobdisperse Phase erst in 1%igen Lösungen eintritt die niemals im Körper vorkommen Daher wird auch von den meisten Forschern die Übertragung der wichtigen Schadeschen Befunde auf den Menschen abgelehnt ebenso wie alle daraus ableitbaren Hypothesen über das Wesen der Gicht

Da auch dieser Weg über besondere physikalische oder chemische Zustandsveränderungen der Harnsäure der Lösung des Gichtproblems näher zu kommen sich nicht als aussichtsreich erwiesen hat ist von einzelnen Gichtforschern eine *besondere Beschaffenheit des von den Harnsäureablagerungen befallenen Gewebes* (Gelenke und ihre Anhänge) angenommen worden Der Gedanke einer besonderen Affinität der Harnsäure vor allem zum Knorpel ist seit Garrod von fast allen Klinikern der Gicht ausgesprochen worden Auch in seiner letzten Darstellung hat das Minkowski wieder scharf betont Dabei handelt es sich zunächst nur um die Feststellung einer klinisch gesicherten Tatsache Gudzent (Z) hat sie zum Ausgangspunkt einer besonderen Theorie gemacht und den Ausdruck *Urathistechie* geprägt worunter er eine pathologische Neigung gewisser Gewebe des Gichtikers die Harnsäure und ihre Salze zurückzuhalten versteht Sein entscheidender Versuch war folgender Injiziert man 1 g kristallinisches Mononatrium in bestimmter Lösung intravenös so erscheinen in den ersten Stunden 30% im Urin 70% sind aber zunächst aus dem Blut verschwunden müssen also zunächst ins Gewebe abgewandert sein und werden dann allmählich im Laufe einiger Tage von ihm wieder abgegeben so daß erst nach 3—4 Tagen 80—100% der Zufuhr wieder ausgeschieden ist In der gleichen Versuchsanordnung beim Gichtiker findet diese sekundäre Abgabe der verschwundenen Harnsäure gar nicht oder jedenfalls in erheblich vermindertem Maße statt Daß es sich dabei nicht um eine Nierenschädigung etwa im Sinne Thannhausers (Z) handelt schließt Gudzent aus dem Fehlen eines sekundären Anstiegs der Bluthärnsäure wie er beim Gesunden parallel mit der Nachausscheidung regelmäßig resultiert Übereinstimmend mit diesen Befunden sah Beckmann während eines Gichtanfalles bei einem Kranken mit Amyloidschrumpfniere die Konzentration der Harnsäure im Ödem erheblich höher ansteigen als im Blute Mit dem postkritischen Anstieg der Harnsäureflut entleerte sich die Gewebsharnsäure wieder ins Blut und aus diesem in den Urin Auch die vergleichenden Untersuchungen der Harnsäure im Blut und in der Gelenkflüssigkeit von Baas lassen erkennen daß beim

Gichtiker im Gegensatz zum Nichtgichtiker und auch zum Nephritiker die Harnsäure im Gelenkpunktat in viel höherer Konzentration sich vorfindet als im Blut (18,5% : 10,0 mg %; 20,8% : 8,2 mg %). Nach Untersuchungen von WOHLGEMUT u. SCHERK liegt der Harnsäuregehalt des Gewebssaftes um etwa 50% höher als im Blut.

Die entscheidenden Fragen hinsichtlich des Ausfalles der harnsauren Salze im Gewebe des Gichtikers sind: 1. welche Faktoren spielen ganz allgemein beim Ausfall schwer löslicher Salze eine Rolle und 2. warum verhält sich der Knorpel des Gichtikers dabei anders als der des Nichtgichtikers. Wie LICHTWITZ (Z) sehr klar auseinandersetzt, müssen zur Ablagerung schwer löslicher Stoffe physikalisch-chemisch folgende drei Voraussetzungen erfüllt sein: übersättigte Lösung in der den Knorpel umspülenden Blut- oder Gewebsflüssigkeit, Diffusionsmöglichkeit in die Ablagerungsstätten und verschlechterte Lösungsbedingungen bzw. besondere Haftneigung (Adsorption) in diesen. Während die beiden ersten Bedingungen zum Ausfall der harnsauren Salze im Knorpel wohl sicher gegeben sind, wissen wir nicht sicher, ob und wodurch auch die dritte Voraussetzung erfüllt ist. Der Möglichkeiten gibt es hier natürlich sehr viele. In erster Linie könnte man mit LICHTWITZ an einen gegenüber dem Blute verminderten Kolloidschutz im Knorpelgewebe denken. Für die schweren sekundären Veränderungen im Gichtknorpel (Degenerationen, Nekrosen usw.) könnte man sich derartige ungünstigere Verhältnisse als in der umgebenden Flüssigkeit vorstellen. Warum aber soll ganz zu Beginn der Lokalerkrankung unmittelbar vor Eintreten der ersten Urateinlagerung der bis dahin noch nicht veränderte Knorpel sich hinsichtlich seines Kolloidschutzes beim Gichtiker anders verhalten als beim Nichtgichtiker? Hier liegt offenbar der springende Punkt für das lokale Gewebsproblem. Wir wissen nichts darüber, ob und inwieweit sich in diesem Vorstadium der Knorpel histologisch und chemisch anders als in der Norm verhält. Nur ein ganz besonders glücklicher Zufall könnte dazu führen, einmal ein Gewebe kurz vor der Ablagerung der Urate zu untersuchen. Soweit überhaupt nichterkrankte Knorpel beim Gichtiker histologisch durchgeprüft sind, haben sie normalen Befund ergeben; vielleicht würden aber systematische Untersuchungen hier doch weiter führen. Ich möchte es für möglich halten, daß die gegenüber der Norm erhöhte Uratkonzentration in der umgebenden Flüssigkeit, gleichgültig ob es sich dabei um die Gewebsflüssigkeit oder das Blut handelt, auf die Dauer doch die Vitalität und vielleicht auch die Struktur des Knorpels verändert und schließlich ihrer Schutzwirkung gegenüber der Urateinlagerung beraubt. Vorläufig wissen wir noch nichts darüber, ob solche oder andere Gründe bei der unbestreitbaren Affinität des Gichtikerknorpels die entscheidende Rolle spielen. Sicher besteht eine solche Affinität bei anderen mit Hyperurikämie einhergehenden Krankheiten nicht.

Ebensowenig ist klar, warum der im akuten Anfall doch mit großer Wahrscheinlichkeit erfolgende Ausfall von Uraten so unverhältnismäßig starke Allgemeinreaktionen auslöst. Die Schmerzen wären durch die Annahme des Einbruchs eines Knorpelherdes in die freie Gelenkhöhle ja gut verständlich; auf der anderen Seite stehen aber sehr gewiegte Gichtkenner wie z. B. POMMER auf dem auch mit sehr guten Gründen gestützten Standpunkt einer Einwanderung des Urats aus der Gelenkflüssigkeit in den Knorpel. Hier mußte man annehmen, daß der Uratausfall als solcher in den mit sehr feinen Nerven ausgekleideten Geweben (Knorpel, Synovialis usw.) die heftigen Reaktionen auslöst. Um das unverhältnismäßig stürmische Bild zu klären, ist von UMBER die Annahme eines abnormen Erregungszustandes im vegetativen System gemacht worden. Daß nach guten klinischen Beobachtungen der Gichtiker vielfach ein labiles Nervensystem besitzt, ist wohl unbestreitbar. Systematische Untersuchungen der Erregbarkeitsverhältnisse mit den pharmakologischen Testobjekten sind mir nicht bekannt. Eine

zentralnervöse Auslösung eines Gichtanfalls wäre theoretisch denkbar nach dem BRUGSCH DRESEL u LEVY in der Medulla oblongata ein Zentrum für die Harnsäureausscheidung wahrscheinlich gemacht haben Alle Kenner der Gicht welche die Wirkung der Krankheit am eigenen Leibe spürten haben nervöse Ursachen als auslösendes Moment mit angeschuldigt wobei allerdings immer wieder unklar blieb ob es sich wirklich um die Ursache oder die nervöse Aura eines bereits im Entstehen begriffenen Anfalls handelt KLINKERT hat den Gichtanfall als eine Entladung des autonomen Nervensystems bezeichnet und dabei auf die Eosinophilie im Anfall verwiesen UMBER sprach vom Gewitter im vegetativen System

Bei der Problematik bzw dem Versagen aller bisher beschriebenen Deutungsversuche vom Wesen der Gicht setzten im Anschluß an die grundlegenden Allergieuntersuchungen von PIRQUETS zunächst in Österreich und Frankreich dann aber auch in Deutschland die Bestrebungen ein die Krankheit vor allem den akuten Anfall als eine allergische Erscheinung aufzufassen In Frankreich waren es vor allem LINOSSIER LERI CHAUFFARD BEZANSON WEIL u GENNES sowie WIDAL [Lit bei LÖFFLER u KOLLER (Z) S 924] in Deutschland GUDZENT (Z) und BERGER in Amerika in letzter Zeit vor allem HARKAVY Nach dieser Auffassung weist nicht nur der akute Anfall allergische Züge auf sondern auch die chronische Gicht geht oft mit einer Fülle allergischer Reaktionen wie Ekzemen Urticaria QUINCKESschem Ödem Heufieber Conjunctivitis Asthma bronchiale Migräne usw einher und es wird darauf hingewiesen daß Gichtiker sehr oft aus Allergikerfamilien stammen GUDZENT der sich vor allem für diese Auffassung eingesetzt hat deutet geradezu den Gichtanfall als eine Überempfindlichkeitserscheinung gegen für den Gichtkranken schädliche Stoffe der Umwelt oder anders ausgedrückt als eine allergische Reaktion und BERGER fordert eine Allergieanalyse bei der Gicht wie bei allen anderen fakultativ allergischen Erkrankungen Welches sind nun die Allergene?

Sehr interessant sind in dieser Richtung Beobachtungen von WIDAL ABRAMIE und JOLTRAIN bei 10 allerdings ausgewählten Gichtikern Bei diesen wurden die Gichtanfälle durch Genuß ganz bestimmter Weinsorten bei deren Testung auch spezifische Hautreaktionen auftraten ausgelöst In 16 Fällen kam es schon nach 60 cm³ zu typisch hämoklasischen Krisen die bei allen anderen Weinsorten fehlten In England gelten besonders Portwein und schweres englisches Bier als anfallauslösend von Nahrungsmitteln werden Obstsäfte und gewisse Gemüse wie Tomaten Spargel Gurken angeschuldigt

Die Natur der betreffenden Allergene die vielleicht nur in minimalen Mengen vorhanden sind ist vorläufig unbekannt Bei alkoholischen Getränken besonders Weinen hat man an flüchtige Bukettstoffe gedacht In einer kürzlich veröffentlichten Beobachtung von HARKAVY war es ein Blütenstaub von Gräsern und Bäumen während purin und fetthaltige Speisen keine Anfälle auslösten Im übrigen ist es immer nur ein sehr kleiner Teil der Gichtkranken bei denen solche Nahrungs oder Genußmittel allergische Anfälle auslösen Bei meinen 23 Kranken konnte ich das in keinem Falle eruieren

Die 2 Gruppe von Allergenen als Schrittmacher von Anfällen sind Bakterienallergene Es kann keinem Zweifel unterliegen daß akute Infekte aller Art von harmlosen Erkältungen bis zu Pneumonien und Sepsis zu akuten Gichtanfällen führen können Früher nahm man allgemein an daß der damit verbundene vermehrte Nucleoproteidzerfall besonders der Leukocyten und der Anstieg der Blutharnsäure die causa peccans sei

Die Vertreter der Allergietheorie denken aber in erster Linie an Bakterienallergene und verlangen daher beim Gichtiker eine sorgfältige Sanierung aller eventuell im Körper vorhandenen Foci die gewiß bei jedem Gichtkranken anzuraten ist

Für die Allergietheorie ist auch ins Feld geführt worden, daß in einzelnen Fällen durch Injektion von Histamin, das bei allergischen Reaktionen frei wird, Anfälle produziert werden konnten. So sicher es ist, daß in einzelnen Fällen Allergene anfallsauslösend wirken können — selbst beim gleichen Kranken *ist das nicht immer der Fall* — so muß doch betont werden, daß es sich hierbei nur um einen minimalen *Prozentsatz der Gesamtfälle handelt.* Die Allergene stellen eben nur einen von vielen Faktoren dar und in vielen Fällen kennen wir die Ursachen überhaupt nicht. Es ist daher meines Erachtens auch nicht statthaft, den akuten Gichtanfall ganz allgemein als eine allergische Reaktion aufzufassen und darauf eine universelle Gichttheorie aufzubauen.

Die ungeheure Kompliziertheit des Gichtproblems wird noch klarer, wenn *andere Komponenten des Stoffwechsels* untersucht werden. Es scheint nicht richtig *zu sein, daß alles sich in Anomalien des Nucleinstoffwechsels* erschöpft. Der respiratorische Gaswechsel ist allerdings außerhalb der Anfälle anscheinend nie alteriert, es sei denn, daß Komplikationen vorliegen, die an und für sich wie Nephritis, Hypertonien, Herzinsuffizienzen den Gesamtumsatz alterieren. Die wenigen vorliegenden Untersuchungen von MAGNUS LEVY, BRUGSCH (Z) und WENTWORTH u. MCCLURE *sprechen dafür. Im akuten Anfall mit Fieber ist das* anders (CECIL, BARR u. DU BOIS). Schwere akute Anfälle ohne Fieber scheinen bisher noch nicht untersucht zu sein. Der Eiweißumsatz zeigt nach v. NOORDEN u. a. Schwankungen, indem Retentionen mit Perioden vermehrter Ausfuhr abwechseln. Besonders im Anfall kommt es, wie MAGNUS LEVY zuerst gezeigt hat, zu vermehrten N-Ausscheidungen. Es besteht dabei aber keinerlei Notwendigkeit, etwa einen toxogenen Eiweißzerfall anzunehmen, vielmehr gehen die N-Ausscheidungen *anscheinend weitgehend mit der Wasser- und Harnsäureausscheidung* Hand in Hand und sind in ihrem Wechsel den meist gleichzeitig bestehenden Nierenschädigungen zur Last zu legen. *Bisher wenigstens besteht, abgesehen vom* akuten febrilen Anfall, keine Notwendigkeit, eine Störung des Eiweißumsatzes beim Gichtiker anzunehmen. Dagegen ist es möglich, daß Anomalien im Abbau einzelner Aminosäuren vorliegen. IGNATOWSKI (unter F. MÜLLER) beschrieb zuerst reichliche Glykokollausscheidungen bei Gichtikern und hielt das für pathognomisch für diese Krankheit. Spätere Untersucher kamen zu wechselnden Resultaten sowohl bei Gesunden als auch bei Gichtikern. Während EMBDEN und REESE, PLAUT und REESE, SAMUELY, ABDERHALDEN und SCHITTENHELM (Lit. bei UMBER (Z)) Glykokoll in sehr kleinen Mengen auch im Harn Gesunder nachweisen konnten, fanden HIRSCHSTEIN sowie BÜRGER und SCHWERINER (unter UMBER (Z)) präformiertes Glykokoll bei Gesunden nur dann, wenn besonders reichlich Purinbildner gegeben wurden. Dagegen entsteht Glykokoll bei stark alkalischer Reaktion von längerer *Dauer sekundär im Harne. Bei Gichtikern besteht nach UMBER ein gewisses* Alternieren zwischen Harnsäure- und Glykokollausscheidung. BÜRGER u. SCHWERINER sahen eine *Glykokollvermehrung ums Doppelte,* wenn beim Gichtiker nach intravenöser Harnsäureinjektion eine erhebliche Retention dieser Substanz resultierte. Als Quelle dieser Glykokollurie, die in der anfallsfreien Zeit meist am stärksten ausgesprochen ist, wird von UMBER die Eiweißkomponente der Nucleoproteine angesehen. Sollten diese Versuche, die etwa 25—40 Jahre zurückliegen, auch heute mit verbesserter Methodik sich reproduzieren lassen, so wäre der Beweis geliefert, daß die Gicht sich auch nach der Stoffwechselseite hin keineswegs nur in Anomalien des Polynucleotidabbaues erschöpft.

Überblickt man die bisherigen Untersuchungen und Auffassungen über das *Wesen und die Pathogenese der Gicht,* so ergibt sich ein außerordentlich widerspruchsvolles, unerfreuliches Bild. Das Wesen und die Ursachen der Gicht sind noch in ein tiefes, vorläufig undurchdringliches Dunkel gehüllt. Ich kann mich

daher der Ansicht von BRUGSCH daß die Gicht nicht mehr viel Problematisches hat nicht anschließen Wir besitzen m E heute hochstens Bausteine zu einer Theorie aber das Bindemittel das sie verknupft und vor allem der Bauplan fehlt noch vollig Nierenveranderungen Urathistechie physikalisch chemische Prozesse intermediare Stoffwechselanomalien und allergische Faktoren spielen sicher eine Rolle Kein Faktor allein vermag das Wesen der Gicht zu erklaren und wir wissen noch keineswegs welches der wichtigste ist und ob der wichtigste uberhaupt bisher gefaßt wurde Insbesondere bleibt uns unverstandlich warum bei dieser Krankheit der Gesamtorganismus oft so schwer in Mitleidenschaft gezogen ist Das Witzwort alter franzosischer Ärzte das LOFFLER u KOLLER zitieren Les dieux seuls connaissent la cause de la goutte gilt auch heute noch

η) Die Prognose der Gicht

Entscheidend fur die Prognose der Gicht ist die Frage der Entstehung schwerer Veranderungen an den Zirkulationsorganen denn zumal nach dem großen Sektionsmaterial von GUDZENT unterliegt es keinem Zweifel daß der Gichtiker meist sekundaren Schadigungen der Gefaße (Sklerosen) des Herzens und der Nieren erliegt Sie wurden bei keiner Obduktion vermißt und mancherlei spricht dafur daß der Gichtiker dazu mehr neigt als der Nichtgichtiker Je mehr es gelingt Gefaß und Nierenveranderungen zu verhindern um so ungefahrlicher wird die Krankheit Der Gang der Gicht hat dabei heute nicht mehr das Schicksalhafte das altere Autoren ihm zuschrieben Fulminante in wenigen Jahren zum Tode verlaufende Falle wie sie kurzlich SPITZ u Mitarb bei einem 17 jahrigen Chinesen beschrieben sind großte Raritaten Durch die spater noch zu besprechenden therapeutischen Maßnahmen insbesondere zweckmaßige Lebensweise und Diat laßt sich viel erreichen Wie bei allen Stoffwechselkrankheiten so liegt auch bei der Gicht im allgemeinen das Schicksal in der Hand des Kranken selbst nur die Bleigicht und z T die sogenannte Gicht der Armen und konstitutionell Schwachen macht da eine gewisse Ausnahme Je vernunftiger gewissenhafter und zweckmaßiger die Gichtiker leben um so großer ihre Anwartschaft auf ein langes Leben Die akuten Anfalle brauchen keine Spuren zu hinterlassen selbst Tophi konnen verschwinden Das geht auch aus den großen Erfahrungen der großen Lebensversicherungsgesellschaften hervor die nach LEREBOULLET Gichtiker uber 30 Jahren mit akuten Anfallen ohne viscerale Gicht bei vernunftiger Lebensweise aufnehmen Die chronische Form schafft aber immer irreparable Defekte mit einer oft sehr großen Beeintrachtigung der Lebensfreude und Arbeitsfahigkeit Die Vitalitat des von haufigen akuten Anfallen heimgesuchten oder chronisch erkrankten Gichtikers ist zweifellos herabgesetzt und so unterliegt er zumal in hoheren Lebensdezennien nachst den Schadigungen seiner Kreislauforgane dem Ansturm einer interkurrenten Krankheit vor allem akuter infektioser Natur und zwar anscheinend leichter als ein Nichtgichtiker gleicher Konstitution und Organbeschaffenheit Im allgemeinen ist die Prognose um so ungunstiger je starker die Vererbung je fruher die Gicht einsetzt (J SERANCE u BONNIOT 1954) und je eher Komplikationen von Darm Nieren und Kreislauforganen sowie mit Fettsucht und D m auftreten Nach den Statistiken der großen amerikanischen Lebensversicherungsgesellschaften ist die Lebenserwartung der Gichtiker um 5 *Jahre* kurzer als die der nichtgichtischen Altersgenossen Eine Ausheilung gibt es nicht

ϑ) Die Therapie der Gicht

So sehr auch im einzelnen das Wesen der Gicht problematisch ist fur eine rationelle Behandlung sind doch die Richtlinien gegeben (Zusammenfassung bei F F ROSENBERG 1954) Sie bestehen prophylaktisch in der Verhinderung der Uratanhaufungen und da wo sie bereits eingetreten sind in der Linderung oder

Beseitigung der durch sie geschaffenen Beschwerden und Schädigungen. Komplizierende Erkrankungen, z. B. von Herz und Gefäßen, werden in der bei ihnen üblichen Weise behandelt. Besondere Wege gehen z. T. die Vertreter der Allergietheorie.

aa) Die Behandlung des akuten Anfalls.

Jeder Gichtiker im Anfall bedarf ebenso wie jeder andere akut Gelenkkranke größter Ruhe und möglichster Stillstellung des erkrankten Gelenkes. Fiebernde gehören ins Bett. Nichtfiebernde zum mindesten auf das Sofa oder einen besonders bequemen Lehn- oder Liegestuhl. Die Lagerung ist so vorzunehmen, daß das erkrankte Gelenk vor Druck oder Erschütterung, die unweigerlich eine akute Verschärfung der an und für sich schon oft gewaltigen Schmerzen mit sich bringen, geschützt ist. Ob das betreffende Gelenk vorsichtig in Watte eingepackt wird oder kalte bzw. warme Auf- und Umschläge mit Wasser, essigsaurer Tonerde, Staßfurter Salz oder Spiritus erhält, hängt davon ab, welche von diesen äußeren Maßnahmen am wohltätigsten wirkt. Diathermie wirkt meist ungünstig. Salbenapplikation (Atophan-, Salicyl- usw. Salben) vor allem in Form vorsichtiger Einreibungen kommen nur bei mäßiger Schmerzhaftigkeit in Betracht.

Am durchgreifendsten ist die medikamentöse Behandlung. Wir verfügen über zwei Substanzen mit einer oft verblüffend günstigen Wirkung: das *Colchicum* und seine Derivate sowie das Atophan. Der Saft der giftigen Herbstzeitlose (Colchicum autumnale), vor allem ihrer Samen und Blüten, ist ein uraltes Gichtmittel, das schon von ALEXANDER VON TRALLES (525—605) empfohlen wurde. Die wirksame Substanz darin ist das Alkaloid Colchicin (Colchicinum methylicum), das in saurer Lösung die Methylgruppe abspaltet und sich in das wenig wirksame nahezu ungiftige Colchicein umwandelt. WINDAUS verdanken wir die Aufklärung der Konstitution als Phenanthrenderivat, SCHMIEDEBERG, W. HEUBNER und LOEWE vor allem die pharmakologische Durchprüfung (Zusammenfassung bei F. FICHHOLTZ). Wir haben hier eine Substanz von hoher Giftigkeit vor uns. Für Hunde werden 1 mg, für Kaninchen 2—3 mg pro Kilogramm als tödliche Dosis angegeben. Die Vergiftung, die beim Menschen im Prinzip in gleicher Weise sich äußert (Brechdurchfälle, Tenesmen, Kollapse, Muskelzuckungen und Lähmungen), wirkt sich vor allem am Magendarmkanal und am Nervensystem aus. Es scheint sich um ein ausgesprochenes Capillargift (LOEWE) zu handeln, das zu Lähmungen und Erweiterungen der Capillaren und dadurch sekundär zu degenerativen Organschädigungen führt. Außerdem ist es ein starkes Mitosegift (BUCHER, VON MÖLLENDORF) und dämpft dadurch wahrscheinlich den Nucleinstoffwechsel besonders im Knochenmark [Näheres bei LÖFFLER u. KOLLER (Z), S. 978ff.]. Der Mechanismus seiner Wirkung im einzelnen ist vorläufig noch unklar. Der naheliegende Gedanke einer Harnsäuremobilisierung und Nierenwirkung (Ausscheidungsverbesserung) hat sich nicht als richtig erwiesen. Wenn wir Colchicin im akuten Gichtanfalle geben, so geschieht es aus reiner ärztlicher Empirie heraus.

Am zweckmäßigsten sind die Reinpräparate. Die von Merck und anderen Firmen hergestellten Tabletten oder Granula enthalten 0,5 mg Colchicin. Auf der Höhe des Anfalls sind 4—5 Tabletten oder Pillen zu 1 mg pro Tag erforderlich, an den folgenden 2—3 Tagen kann mit der Dosis langsam herabgegangen werden. Länger darf das Mittel nicht gegeben werden. Neuerdings wird von HENSCH, TALBOT (Z) u. a. eine Stoßtherapie mit maximal 5—8 mg (1—2stündlich mit Pillen mit 0,5 mg), dann rasch abbauend mit Tagesdosen von 1—2 mg und Erhaltungsdosen von 1,0 bis 2,5 mg für einige Tage vorgeschlagen. GRAHAM u. ROBERTS sowie DAVIS u. BARTFIELD sahen in vielen Fällen sehr günstige Wirkungen auch von i. v. Zufuhr von 0,65 mg Colchicin. LICHTWITZ (Z) empfiehlt die Massierung auf die Vormittags-

stunden Die angegebenen Dosen konnen wie bei allen Giften im Einzelfalle bereits zu hoch sein so daß es zu Durchfallen kommt die sofort ein Aussetzen des Mittels erfordern Gerade beim Colchicin liegen wirksame und giftige Dosis sehr nahe beieinander Diese Tatsache hat angstliche Arzte oft dazu gefuhrt mit der Dosierung zu zaghaft zu sein und durch zu kleine Dosen die Qualen der Kranken unnotig zu verlangern Ernstliche Gefahren entstehen erst bei viel hoheren Dosen LEIBHOLZ hat eine in dieser Richtung interessante Beobachtung bei einem alteren Gichtiker mitgeteilt der irrtumlich 50 mg Colchicin in 4 Std nahm 2 Tage heftige Vergiftungserscheinungen bot aber mit dem Leben davonkam Die offizielle Tinctura Colchici sollte man heute bei der Ungleichartigkeit ihrer Zusammensetzung und Wirkung nicht mehr verwenden Das gleiche gilt fur manche Colchicin enthaltende Geheimmittel vor allem franzosischer Herkunft unter denen der Liqueur de Laville am bekanntesten ist Die gunstige Wirkung des Colchicins setzt meist schon nach einigen Stunden ein indem der Schmerz nachzulassen beginnt und nach weiteren Stunden oder wenigen Tagen meist verschwindet wahrend die akuten entzundlichen Erscheinungen am betroffenen Gelenke meist langsamer abklingen Die schmerzlindernde Wirkung ist so charakteristisch fur den echten akuten Gichtanfall daß ein Versagen geradezu die Diagnose ins Wanken bringt Auf der anderen Seite sieht man vereinzelt auch gunstige Colchicinwirkungen bei Gelenkerkrankungen nicht gichtischer Genese sogar beim Muskelrheumatismus

Die neueste Therapie des *akuten Gichtanfalls* hat von einer ganz anderen Seite namlich der hormonalen ihren Ausgangspunkt genommen HENCH u Mitarb an der Mayo Klinik hatten die erstaunliche Wirkung von ACTH und Cortison auf den Ablauf der Polyarthritis rheumatica entdeckt Im Anschluß daran wurde die gleiche Therapie auch beim genetisch ganz anders ausgelosten Gichtanfall von HELLMAN versucht und zwar mit einem zunachst glanzenden Resultate Schon 1 Std nach Injektion von ATCH tritt oft die schmerzlindernde Wirkung ein und zwar ohne gastroentestinale Nebenwirkungen Diese gunstigen Resultate wurden vielfach bestatigt so von WOLFSON COHN BOLAND GUTMAN YÜ FRIEDLANDER u a So fanden z B GUTMAN u Mitarb bei 40 akuten Gichtanfallen bei 33 Kranken dieser Art in 60% ein Verschwinden der klinischen Symptome in 24—48 Std in je 10% eine Verzogerung der Wirkung einen Ruckfall nach gutem Anfangserfolg im Anschluß an Aussetzen der ACTH Injektionen und unbefriedigende Erfolge nach maximalen Dosen von 100 bzw 200 mg ACTH Cortison (100—300 mg) hat eine weniger starke Wirkung als ACTH kann aber oral genommen werden Diese kostspieligen Hormone kommen heute wohl nur da in Betracht wo Colchicin versagt was nur selten der Fall ist Ein Nachteil der genannten Praparate ist auch die manchmal ungunstige Wirkung auf den Zuckerhaushalt Bemerkenswert ist daß Adrenocorticotropin (1,0 mg ACTH) einen schweren Gichtanfall auszulosen vermag was HELLMAN sogar bei 3 von 4 akuten Gichtikern die im Anfall selbst auf ACTH ebenso gunstig wie auf Colchicin reagierten beobachtete

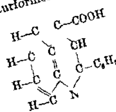
In den letzten Jahren sind von der Firma Geigy (Basel) 2 neue sehr wirksame Mittel zur Bekampfung des akuten Gichtanfalls entwickelt worden und zwar das *Irgapyrin* eine Kombination von Pyramidon und Butazolidin sowie das *Butazolidin* ein Phenylbutazon selbst das 1948 von STENZL synthetisch hergestellt wurde und sich in vielen Fallen dem Kombinationspraparat als uberlegen erwies Pyramidon wirkt dabei in erster Linie analgetisch und antiphlogistisch (WILHELMI) Die Wirkung dieser beiden Mittel die nicht gicht spezifisch sind sondern fur rheumatische Erkrankungen jeder Art gelten ist oft uberraschend und manchmal sogar dem Colchicin uberlegen (FENZ BELART KUTZEL u Mitarb GUTMAN GUTMAN u YÜ LOFFLER u KOLLER u a) Die ublichen Dosen sind fur Irgapyrin 1 g pro Tag fur Butazolidin 1 0 g pro Tag Beide Praparate konnen sowohl peroral wie intramuskular

oder als Suppositorien verwandt werden, während sich eine i. v. Darreichung wegen häufiger Nebenwirkungen (Schwindel, Erbrechen usw.) nicht empfiehlt, obwohl diese Applikationsart am raschesten und stärksten wirkt.

Wie fast alle wirksamen Therapeutica haben auch die beiden genannten Nebenwirkungen. Sie betreffen in harmloser Weise den Kochsalz- und Wasserhaushalt, in dem es hier zu Reaktionen kommt, die sich aber durch salzarme Kost verhindern oder beseitigen lassen. Sehr viel ernster zu nehmen sind Leukopenie und vor allem Agranulocytose, die für das Pyramidon als einer Komponente des Irgapyrins durch KRACKE schon seit 1931 bekannt ist. Hämorrhagien, Lähmungen und Krampfanfälle sind nach Irgapyrin kürzlich von BELART (1955) beschrieben.

Die Firma Geigy verfügt nach einer Angabe von W. LÖFFLER u. F. KOLLER bis 1953 über 20 Fälle von Agranulocytose mit 3 Todesfällen bei Butazolin und über 8 Fälle von Irgapyrin mit 3 Todesfällen, wobei große Mengen oft Wochen und viele Monate genommen wurden. Bei der meist sehr kurzfristigen Behandlung der Gicht scheinen überhaupt keine beobachtet zu sein, so daß keinerlei Bedenken bestehen, diese sehr wirksamen Präparate in geeigneten Fällen zur Anwendung zu bringen.

Neben das fast spezifisch wirkende Colchicin ist seit etwa 50 Jahren das *Atophan* (Cinchophen) getreten. A. NICOLAIER u. M. DOHRN machten 1908 die wichtige Entdeckung, daß Derivate der Chinolincarbonsäure die Harnsäureausscheidung gewaltig steigern. Als am wirksamsten erwies sich die 2-Phenylchinolin-4-Carbonsäure ($C_{16}H_{11}NO_2$) mit der Strukturformel



Sie kommt als Atophan (Schering) in den Handel. Sie kristallisiert in farblosen, nahezu wasserunlöslichen Nadeln von bitterem Geschmack. In Mengen von 1—2 g, manchmal schon von 0,2—0,5 g (oral oder intravenös) steigert es schon in 1/2—1 Std. die endogene Harnsäureausscheidung auf das 3—4fache der Norm, meist unter gleichzeitiger Wasserdiurese. Weitere Gaben bleiben meist wirkungslos oder lösen den entgegengesetzten Effekt aus. Nach 1—2 Tagen Pause stellt sich die Ansprechbarkeit des Organismus wieder her. Diese überraschende, therapeutisch natürlich außerordentlich wichtige Eigenschaft des Atophans ist auch heute noch nicht völlig befriedigend geklärt. Der Entdecker selbst (DOHRN) dachte an eine vermehrte Zersetzung gespeicherter Nucleoside. Dem widerspricht aber die Tatsache, daß das Atophan nicht notwendig eine Urikämie auslöst. Steigerungen des Harnsäurespiegels sind vor allem zu Anfang häufig, nach einigen Autoren (GUDZENT u. Mitarb.) sogar regelmäßig, werden dann aber meist von einer Erniedrigung, unter Umständen sogar einem Verschwinden der Blutharnsäure abgelöst. Daraus muß man schließen, daß mindestens ein Angriffspunkt die Niere ist, wie WEINTRAUD es zuerst annahm und später vor allem von LICHTWITZ und THANNHAUSER vertreten wurde. Es wird dabei vor allem an die bei der Gicht gestörte Partialfunktion für die Purinausscheidung gedacht. Trotzdem dürfte sich vor allem im Hinblick auf die Untersuchungen von STARKENSTEIN die Atophanwirkung nicht auf die Niere beschränken, sondern daneben noch zu einer Mobilisierung der Harnsäure aus den Geweben führen, wobei ich nicht zu entscheiden wage, ob es sich dabei um einen primär omnicellulären Angriff handelt, wie STARKENSTEIN und GUDZENT es

annehmen oder um eine Sekundärwirkung die wegen des größeren Konzentrationsgefälles zwischen Gewebe und Blut notwendigerweise aus ersterem Harn aure ins Blut treibt Auch an eine parasympathische Erregung ist gedacht worden (LILLMANN) ferner an eine günstige Beeinflussung der Urathistechie (PITERS) So günstig auch die Harnsäureausscheidung zweifellos beeinflußt wird so kann das Atophan doch nicht als Heilmittel für die Gicht bezeichnet werden Auch bei längerem Gebrauch beseitigt es nur eine der Störungen im gichtischen Organismus ohne im Zentrum der Krankheit anzugreifen Auch Versager sind beobachtet (z B von UMBER) Der große Vorteil des Atophans gegenüber dem Colchicin besteht in seiner relativen Ungiftigkeit Als Kontraindikation gilt nach WEINTRAUD lediglich die Neigung zu Uratsteinbildung in den Harnwegen Zur besseren Lösung der Urate wird daher vielfach reichliche Zufuhr von Wasser (etwa 2—2½ Liter) evtl von Magnesia usta oder Natron bicarbonicum empfohlen Bemerkenswert ist daß die schmerzlindernde Wirkung des Atophans mit der Harnsäureausschwemmung anscheinend nichts zu tun hat da eben so wie beim Colchicin auch solche Chinolincarbonsäurederivate auf den gichtischen Gelenkprozeß samt den Schmerzen günstig einwirken die keine Harnsäurediurese hervorrufen

Die Dosierung im akuten Anfall ist 2—3 g/Tag an 2—3 aufeinanderfolgenden Tagen gereicht Zu große Dosen belasten oft den Magendarmkanal bis zum Erbrechen Appetitlosigkeit und eine gewisse Übelkeit sind sogar fast regelmäßige Folgeerscheinungen Bei chronischem Gebrauch großer Dosen sind sogar schwere Leber und Nierenschädigungen selbst akute gelbe Leberatrophie und Agranulocytose beschrieben worden Die Wahrscheinlichkeit einer tötlichen Atophaninjektion ist nach BRYCE 1 30000 Neben der oralen kommt auch die rectale intramuskuläre oder intravenöse Applikation in Betracht Für Injektionen empfiehlt sich vor allem das Atophanyl (eine Verbindung mit Salicylsäure) Auch verschiedene andere Atophanderivate wie Novotophan Paratophan Hexophan Triphan Arcanol Atochinol Lythophan Acitrin Leukotropin (Verbindung mit Urotropin und Radiophan Kombination mit Radium) u a sind in den Handel gebracht am zweckmäßigsten scheint mir davon das Hexophan eine Oxyphenylchinolindicarbonsäure sowie neuerdings das Kombinationspräparat *Fixarthrin* (Phenylchinolincarbonsäure + Acetylosalicylsäure) von Thomae Auch Urecidin kann günstig wirken

In den seltenen diagnostisch wohl manchmal zweifelhaften Fällen in denen sowohl Colchicin wie Atophan gar nicht oder nicht genügend helfen muß man zu den gewöhnlichen Antirheumatica bzw Antineuralgica greifen (Salicylsäure und ihre Salze Aspirin Pyramidon Veramon usw) In Mengen von 5—6 g an 3 aufeinanderfolgenden Tagen fördern sie auch vorübergehend die Harnsäureausscheidung Eukodal Dilaudid und Morphium sollte man nur ganz ausnahmsweise einmal bei ganz besonders heftigen Schmerzen sehr empfindlichen Menschen geben vor allem um beim Versagen der anderen Mittel eine erträgliche Nachtruhe zu erzwingen

*Die Festsetzung der Diät im akuten Anfall wird falls man nicht 1—2 Hunger*tage mit reichlichem Obstsaft vorzieht was für schwere Anfälle immer ratsam ist von den gleichen Gesichtspunkten geleitet wie bei der Gicht überhaupt (vgl das folgende Kapitel) Purinhaltige Nahrungsmittel und Fett bleiben selbstverständlich fort Sofern keine ausgesprochene Unterernährung besteht kann die Kost im übrigen hinsichtlich Art und Menge den Wünschen des Appetits angepaßt werden Eine Überlastung von Magen und Darm ist natürlich zu vermeiden Die Gefahren in dieser Richtung pflegen aber nur gering zu sein da der akute Gichtanfall fast immer von einer mehr oder weniger starken Appetitstörung eingeleitet und begleitet ist

ββ) Die Behandlung der chronischen Gicht und ihrer Folgezustande

1 Die diateti che Therapie Unter den Behandlungsmethoden der chronischen Gicht steht die Ernahrungstherapie durchaus an erster Stelle So unbefriedigend unser bisheriger Einblick in das Wesen der Gicht im einzelnen ist so ist doch hochstwahrscheinlich daß sie irgendwie mit Storungen des Nucleinstoffwechsels zum mindesten in quantitativer Richtung speziell dem der Harnsaure in ur sachlichem Zusammenhang steht Da nach ubereinstimmenden Forschungen von physiologischer Chemie und Klinik die Harnsaure aus den Nucleinsauren stammt so ist damit das wichtigste Leitmotiv fur die diatetische Behandlung der Gicht gegeben namlich die Vermeidung von nucleinsaurereicher Nahrung Theorie und arztliche Empirie die aus naheliegenden Grunden gerade bei der Gicht son t weit auseinanderklaffen stimmen darin vollig uberein

Die nebenstehende von J SCHMID u G BESSAU z T auf Grund von eigenen Analysen zusammengestellte Tab 111 zeigt den Puringehalt berechnet als Harnsaure der wichtigsten Nahrungsmittel

Eine neuere noch umfassendere Tabelle von HENCH bringt den Puringehalt der wichtigsten Nahrungsmittel auf Grund neuerer Analysen (Tab 112)

Weiteres Zahlenmaterial findet sich in den Tabellen von SCHALL und bei KONIG sowie MCLESTER Der Purinbasenstickstoff in dem vielfach der Puringehalt der Analysen angegeben wird ergibt durch Multiplikation von 2 65 die entsprechende Menge Harnsaure Unter den sogenannten Fleischsorten stehen die inneren Organe vor allem die Thymus mit fast 1% Harnsaure an der Spitze ihr folgen Leber (0 28%) Milz (0 26%) Niere (0 24%) und in weiterem Abstande Zunge (0 165%) und Lungen (0 156%) Nahezu alle Gichtforscher sind sich daruber einig daß der Genuß dieser Innereien unter allen Umstanden fur den Gichtiker verboten werden soll Viele Gichtiker wissen aus eigener Erfahrung was Ubertretungen hier bedeuten Mit der Sicherheit eines Experimentes kann hier manchmal der Gichtanfall ausgelost werden Unter den Fischen fallen Sprotten Ölsardinen Sardellen und Anchovis durch ihren hohen Puringehalt auf Wenn auch im ganzen bei annahernd gleichem Puringehalt das Fischeiweiß anscheinend etwas weniger schadlich fur den Gichtiker ist als das Saugetierfleisch so besteht doch auch daruber Ubereinstimmung daß die genannten Fische vermieden werden mussen Bei der Beurteilung des Fleisches beginnen aber bereits die Divergenzen der Ansichten Wenn auch einem besonders reichlichen Fleischgenuß von keiner Seite das Wort geredet wird so las en doch so gute Kenner der Krankheit wie z B CANTANI die gleichen Mengen (etwa 100—200 g taglich) zu wie der Tisch des Normalen sie mit sich bringt In Deutschland England Holland Skandinavien gilt auch das Fleisch in großeren Mengen abgesehen von Schinken und Wurst als schadlich Es bestehen bei den meisten Gichtkranken keine Bedenken es in kleinen Mengen von 50—100 g 3—4 mal wochentlich zu geben am besten in gekochtem Zustande Bei sehr unterernahrten Kranken selbst schwerer Art sollte man mit dem volligen Fleischentzug auf lange Zeiten hin sehr zuruckhaltend sein da fur manche Kranke dieser Art das nahezu purinfreie Ei oder die sehr purinarmen Kase als Eiweißspender nicht immer ausreichen Im ganzen darf die Eiweißzufuhr auch das vegetabilische eingerechnet beim Gichtiker ruhig unter dem Kostmaß Voits liegen fur leichtere Falle sollte nicht uber 1 0 g (wie von 1 5 g pro Kilogramm beim Diabetiker) bei schweren nicht uber 0 8 g hinausgegangen werden

Viel umstritten sind auch manche Gemuse vor allem die Tomaten die z B CANTANI nach seinen reichen Erfahrungen in Suditalien fur besonders schadlich halt Ebenso verwirft er auch hier im Gegensatz zur allgemeinen Meinung die

Tabelle 111. *Puringehalt der Nahrungsmittel*[1] *(nach* SCHMIDT u. BESSAU)

100 g	Harnsäure in g	100 g	Harnsäure in g
Fleischsorten		Sahnenkäse	0,015
Rindfleisch	**0,111**	Kuhkäse	0,006
Kalbfleisch	**0,114**	**Eier**	
Hammelfleisch	0,0[illegible]8	Hühnerei, Kaviar	0
Schweinefleisch	**0,1[illegible]3**	**Gemüse**	
Gekochter Schinken	0,075	Gurken	0
Roher Schinken	0,07[illegible]	Salat	0
Lachsschinken	0,0[illegible]1	Radieschen	0,015
Zunge (Kalb)	**0,16**	Blumenkohl	0,0[illegible]4
Leberwurst	**0,114**	Welschkraut	0,0[illegible]1
Braunschweiger Wurst	0,030	Schnittlauch	Spuren
Mortadellenwurst	0,036	Spinat	0,0[illegible]
Salamiwurst	0,069	Weißkraut	0
Blutwurst	0	Mohrrüben	0
Gehirn (Schwein)	0,084	Runkeln	0,006
Leber (Rind)	0,[illegible]9	Braunkohl	0,006
Niere (Rind)	0,[illegible]40	Paprika	0,033
Milz	0,[illegible]00	Kohlrabi	0,033
Thymus (Kalb)	0,090	Sellerie	0,015
Lungen (Kalb)	**0,1[illegible]**	Spargel	0,0[illegible]4
Huhn	0,087	Zwiebel	0
Taube	**0,1[illegible]4**	Schnittbohnen	0,006
Gans	0,099	Kartoffeln	0,006
Reh	**0,11**	**Pilze**	
Fasan	**0,10**	Steinpilze	0,0[illegible]4
Bouillon (100 g Rindfleisch [illegible] Std. gekocht)	0,04[illegible]	Pfifferlinge	0,0[illegible]4
Fische		Champignon	0,015
Schellfisch	**0,11**	Morcheln	0,033
Schlei	0,084	**Obst**	
Kabeljau	**0,114**	Bananen	0
Aal (geräuchert)	0,081	Ananas	0
Lachs (frisch)	0,07	Erdbeere	0
Karpfen	**0,11**	Weintrauben	0
Zander	**0,13**	Birnen, Äpfel	0
Hecht	**0,144**	Tomaten	0
Bückling	0,084	Pflaumen, Aprikosen	0
Hering	0,[illegible]0	Blaubeeren, Preiselbeeren	0
Forelle	**0,168**	Apfelsinen	0
Sprotten	0,[illegible]4[illegible]	Mandeln, Hasel- und Walnüsse	0
Ölsardinen	0,[illegible]1	**Hülsenfrüchte**	
Sardellen	0,[illegible]34	Frische Schoten	0,081
Anchovis	0,46[illegible]	Erbsen	0,0[illegible]4
Krebse	0,060	Linsen	0,1[illegible]
Austern	0,087	Bohnen	0,0[illegible]1
Hummer	0,066	**Zerealien**	
Milch und Käse		Grieß, Graupen, Reis, Sago	0
Milch	0	Hirse, Hafermehl	0
Emmentaler Käse, Schweizer Käse, Tilsiter Käse, Roquefort, Chesterkäse	0	**Brote**	
Limburger Käse	Spuren	Semmel, Weißbrot	0
		Kommißbrot	Spuren
		Pumpernickel	0,00[illegible]

[1] Werte über 0,1 g Harnsäure sind fett gedruckt.

Milch, weil er die Milchsäure für eines der schlimmsten Gifte für den Gichtiker hal[illegible] EBSTEIN hat seine Therapie bei der Gicht nach seinen Anschauungen hin[illegible] der rationellen Fettsuchtsbekämpfung orientiert, indem er neben mittleren Menge[illegible] Fleisch reichliche Quantitäten von Fett empfiehlt, dagegen keine Süßigkeite[illegible]

Tabelle 112 (*nach* Hench)

Gruppe I Nahrungsmittel mit sehr hohem Puringehalt
(150—1000 mg Purin auf 100 g Frischgewicht)

Kalbsbries	8,5 mg	Rindniere	200 mg
Sardellen	363 mg	Hirn	195 mg
Ölsardinen	295 mg	Fleischextrakt	160—240 mg
Kalbs- und Rindsleber	233 mg		

Gruppe II Nahrungsmittel mit hohem Puringehalt
(75—150 mg Purin auf 100 g Frischgewicht)

Speck	Kaninchen	Schaltiere	Wachtel
Rindfleisch	Wildbret	Forelle	Truthahn
Kalbszunge	Karpfen	Ente	Hühnersuppe
Leberwurst	Dorsch (Kabeljau)	Gans	Fleischsulzen
Schweinefleisch	Barsch	Rebhuhn	Linsen
Schaffleisch	Hecht	Fasan	
Kalbfleisch	Heilbutt	Tauben	

Gruppe III Nahrungsmittel mit mäßigem Puringehalt
(bis zu 75 mg Purin in 100 g Frischgewicht)

Schinken	Hering	weiße Bohnen	Roggenbrot
Hammelfleisch	Austern	Spinat	Vollweizenbrot
Huhn	Hummer	Blumenkohl	Vollkorngetreide
Blaufisch	Salm	Spargel	Kleie
Weißfisch	Kutteln	Bouillon	Hafergrütze
Krebs	Pilze	Vollkornbrot	
Aal	Erbsen	Grahambrot	

Gruppe IV Nahrungsmittel mit unbedeutender Menge von (nicht methyliertem) Purin

1 Getränke: Mineralwasser, Schokolade, Kakao, Kaffee, Fruchtsäfte, Tee
2 Butter
3 Brot und Brotwaren (ausgenommen Vollkorn Gr. III): *Weißbrot*, *Zwieback*
4 Getreide (ausgenommen Vollkorn Gr. III): Stärkemehl
5 Getreideprodukte: Teigwaren, Sago
6 Käse aller Art
7 Eier
8 Fette aller Art
9 Kaviar
10 Früchte aller Art
11 Gelatine
12 Milch, Buttermilch, kondensierte Milch
13 *Nüsse aller Art, Erdnußbutter*
14 Zucker und Süßigkeiten
15 Gemüse: Artischoken, Lattich, Krausekohl, Kartoffeln, Rosenkohl, Kürbis, Grünkohl, Sauerkraut, Rüben, Tomaten, Sellerie, Kohlrüben, Gurken, Grüner Salat
16 Gemüse und Creme (hergestellt aus erlaubten Gemüsen und ohne Fleischbrühe)
17 Vitaminkonzentrate: Lebertran, Hefe, Heilbuttöl

Tabelle 113

Diät für purinfreie Tage

Verboten

Innere Organe	Bohnenkaffee	Spinat	Hülsenfrüchte
Fleisch	Tee	*Pfifferlinge*	(Erbsen, Schoten,
Fisch	Kakao	Steinpilze	Linsen, Bohnen)
Wurst	Bier		

Erlaubt

Alles andere, insbesondere

Weißbrot	Hafermehl in jeder	Eier	Grünkohl
Zwieback	Form, aber ohne	Milch	Braunkohl
Keks	Fleisch bereitet	Sahne	Gurken
(Schwarzbrot mäßig)	Mehlspeisen	coffeinfreier Kaffee	junge Schnittbohnen
Reis	Kartoffeln	Malz- oder Kornkaffee	Kopfsalat
Grieß	Butter	Mohrrüben	Schnittlauch
Sago	Käse	Weißkraut	Obst, Kompott

Von geistigen Getränken nur leichter Rotwein

Mehlspeisen oder ähnliche Kohlenhydrate gestattet Der heute herrschende Gesichtspunkt in der diätetischen Gichttherapie ist abgesehen von der Vermeidung der inneren Organe die vegetarische oder lactovegetabilische Kost Reichliche Fettmengen über 60 g/Tag sind zweifellos ungünstig Die genannte Kost ist vielleicht die älteste Methode der Gichtbehandlung überhaupt da sie schon vor 100 Jahren von manchen Ärzten immer wieder emphatisch gepriesen wurde und zwar vielfach gerade von reinen Empirikern zum großen Teil auch von medizinischen Outsidern deren theoretische Vorstellungen z T wenig Konzessionen an den gleichzeitigen Stand der Wissenschaft machten GARROD empfahl sie zuerst für die Zeiten des akuten Anfalls Die eifrigsten Verfechter in neuerer Zeit auch für die chronische Gicht sind vor allem BIRCHER BENNER in Zürich der mit großer Energie mit als erster auch die Rohkost in den Dienst der Gichttherapie gestellt hat und A HAIG in England Beide stimmen darin überein daß die Harnsäure nicht nur für die Gicht sondern überhaupt für viele andere Krankheiten die zu den arthritischen Diathesen im weitesten Sinne gehören das größte Übel ist Auf die mehr als anfechtbaren theoretischen Vorstellungen ei hier nicht eingegangen (vgl die geistvolle Kritik von HIS) Ihre Praxis ist zwar reich an fast monomanischen Übertreibungen hat aber zweifellos viel Erfolge zu verzeichnen Da wissenschaftliche Theorie und ärztliche Erfahrung konvergierten bestand eine Zeitlang etwa zu Anfang des Jahrhunderts weitgehend die Tendenz analog wie beim Diabetiker *nach dem Kohlenhydratgehalt* die *Diät beim Gichtiker nur nach dem Puringehalt* der Nahrung zu orientieren Wie schon die Darstellungen der Gicht vor allem von LICHTWITZ und GUDZENT zeigen beginnt man heute sich wieder von dieser orthodox dogmatischen Einstellung freizumachen Vor allem gilt das für gewisse amerikanische Autoren wie LLEWELLYN (Z) sowie BAUER u KLEMPERER (Z) Maßgebend dafür waren die zahlreichen Beobachtungen daß häufig selbst strengste vegetarische oder lactovegetabilische Kost nicht vor dem Fortschreiten der gichtischen Veränderungen ja nicht einmal vor dem Neueintritt akuter Schübe schützt Tatsächlich ist ja die Art der Ernährung bei Gichtikern zwar ein sehr wichtiger Faktor aber nicht der allein entscheidende Deshalb hat es auch keinen Sinn den Bogen zu überspannen und den Kranken ohne zwingenden Grund oft für den Rest ihres Lebens Einschränkungen aufzuerlegen die ihnen die Lebensfreude trüben können Sicher spielt in der Reaktionsweise auf die Nahrungszufuhr auch bei der Gicht der subjektive Faktor eine sehr große Rolle Das veranlaßte z B GUDZENT seine Vorschriften weitgehend nach den persönlichen Erfahrungen des einzelnen Gichtikers zu orientieren Maßgebend war dabei für ihn auch die aus seinen theoretischen Vorstellungen sich ableitende Absicht die Allergene zu fassen Er ging dabei so weit daß er die Alkoholtestprobe von WIDAL der durch Auftupfen eines Tropfens Wein auf eine scarifizierte Hautstelle die Reaktion des Gichtikers prüfte auf alle wichtigeren Nahrungsmittel ausdehnte und intracutane Injektionen entsprechender Extrakte vornahm Zweckmäßiger wenn auch unvergleichlich viel mühsamer sind die Purintoleranzbestimmungen die zuerst v NOORDEN empfahl und dann vor allem UMBER in sehr zweckmäßiger Weise ausgebaut hat Hier wird durch die zu prüfenden Zulagen zu einer purinfreien Kost das Verhalten des Anstieges der Harnsäureausscheidung über den endogenen Wert nach Zeit und Menge bestimmt Je langsamer und unvollständiger die Reizharnsäure ausgeschieden wird um so unzweckmäßiger ist das betreffende Nahrungsmittel Solche Feststellungen kommen für die Praxis im allgemeinen nicht in Betracht sie sind zudem belastet mit der großen Unsicherheit die allen oralen Nucleinzuführen anhaftet nämlich dem unkontrollierbaren Einfluß der bakteriellen Zersetzung im Darm So bleibt bei der Schwierigkeit und Unzuverlässigkeit aller individuellen Testversuche vorläufig doch nur die Allgemeinvorschrift einer

Tabelle 112 (nach HENCH)

Gruppe I Nahrungsmittel mit sehr hohem Puringehalt
(150—1000 mg Purin auf 100 g Frischgewicht)

Kalbsbries	8[illegible]5 mg	Rindniere	00 m
Sardellen	363 mg	Hirn	195 mg
Ölsardinen	29[illegible] mg	Fleischextrakt	160—[illegible]40 mg
Kalbs- und Rindsleber	233 mg		

Gruppe II Nahrungsmittel mit hohem Puringehalt
(75—150 mg Purin auf 100 g Frischgewicht)

Speck	Kaninchen	Schaltiere	Wachtel
Rindfleisch	Wildbret	Forelle	Truthahn
Kalbzunge	Karpfen	Ente	Hühnersuppe
Leberwurst	Dorsch (Kabeljau)	Gans	Fleischsülzen
Schweinefleisch	Barsch	Rebhuhn	Linsen
Schaffleisch	Hecht	Fasan	
Kalbfleisch	Heilbutt	Tauben	

Gruppe III Nahrungsmittel mit mäßigem Puringehalt
(bis zu 75 mg Purin in 100 g Frischgewicht)

Schinken	Hering	weiße Bohnen	Roggenbrot
Hammelfleisch	Austern	Spinat	Vollweizenbrot
Huhn	Hummer	Blumenkohl	Vollkorngetreide
Blaufisch	Salm	Spargel	Kleie
Weißfisch	Kutteln	Bouillon	Hafergrütze
Krebs	Pilze	Vollkornbrot	
Aal	Erbsen	Grahambrot	

Gruppe IV Nahrungsmittel mit unbedeutender Menge von (nicht methyliertem) Purin

1 Getränke: Mineralwasser, Kakao, Fruchtsäfte, Schokolade, Kaffee, Tee
2 Butter
3 Brot und Brotwaren (ausgenommen Vollkorn Gr III): Weißbrot, Zwieback
4 Getreide (ausgenommen Vollkorn Gr III): Stärkemehl
5 Getreideprodukte: Teigwaren, Sago
6 Käse aller Art
7 Eier
8 Fette aller Art
9 Kaviar
10 Früchte aller Art
11 Gelatine
12 Milch, Buttermilch, kondensierte Milch
13 Nüsse aller Art, Erdnußbutter
14 Zucker und Süßigkeiten
15 Gemüse: Artischoken, Krausekohl, Rosenkohl, Grünkohl, Rüben, Sellerie, Gurken, Lattich, Kartoffeln, Kürbis, Sauerkraut, Tomaten, Kohlrüben, Grüner Salat
16 Gemüse und Creme (hergestellt aus erlaubten Gemüsen und ohne Fleischbrühe)
17 Vitaminkonzentrate: Lebertran, Heilbuttöl, Hefe

Tabelle 113

Diät für purinfreie Tage

	Verboten		
Innere Organe	Bohnenkaffee	Spinat	Hülsenfrüchte
Fleisch	Tee	Pfifferlinge	(Erbsen, Schoten,
Fisch	Kakao	Steinpilze	Linsen, Bohnen)
Wurst	Bier		
	Erlaubt		
	Alles andere, insbesondere		
Weißbrot	Hafermehl in jeder	Eier	Grünkohl
Zwieback	Form, aber ohne	Milch	Braunkohl
Keks	Fleisch bereitet	Sahne	Gurken
(Schwarzbrot mäßig)	Mehlspeisen	coffeinfreier Kaffee	junge Schnittbohnen
Reis	Kartoffeln	Malz- oder Kornkaffee	Kopfsalat
Grieß	Butter	Mohrrüben	Schnittlauch
Sago	Käse	Weißkraut	Obst, Kompott

Von geistigen Getränken nur leichter Rotwein

Nierenleiden usw) maßgebend In völlig unkomplizierten Fällen ist wegen der Anregung der Diurese und der dadurch beförderten Harnsäureausscheidung eine vermehrte Flüssigkeitszufuhr sogar anzuraten doch sollte sie nicht über 2 bis 2 5 Liter täglich hinausgehen

4 **Die medikamentöse Therapie** Das im akuten Anfall fast spezifisch wirkende Colchicin kommt bei der chronischen Gicht außerhalb frischer Schübe nicht in Betracht da es die Harnsäureausscheidung nicht vermehrt und andererseits für längeren Gebrauch zu giftig ist Auch Atophan eignet sich nach den oben beschriebenen Eigenschaften nicht für eine Dauerbehandlung da seine Wirkung auf die Harnsäureausscheidung rasch erlischt Hin und wieder sieht man von Atophanstößen evtl in Verbindung mit 10 g Harnstoff Gutes BROCHNER MORTENSEN sah bei 3 g täglich während 3 Tagen ein Absinken der Harnsäure im Serum von durchschnittlich 3 46 mg % Eine längere Darreichung empfiehlt sich nur bei den mit dauernden Schmerzen einhergehenden chronischen Gichtfällen Hier sind auch die übrigen Antirheumatica und Antineuralgica indiziert

Die Frage der Alkalizufuhr soll bei der Besprechung der Brunnenkuren erörtert werden Auch die Säuretherapie hat ihre Befürworter gefunden Die Beurteilung ist nicht einheitlich Selbst ein so kritischer Beobachter wie UMBER sah vereinzelt einen gewissen Nutzen vor allem in der Verhinderung von Anfällen Ein Schaden ist nie beobachtet worden Bei Herabsetzungen der Magensaftsekretion ist sie jedenfalls am Platze das Wesen der Krankheit trifft sie sicher nicht

Andere medikamentöse Bestrebungen gingen darauf aus durch Schaffung löslicherer Verbindungen den Ausfall der Harnsäure zu verhindern Auf der Beobachtung von HIS basierend daß für solche Zwecke das Formaldehyd sich gut eignet wurde eine Formaldehydtherapie der Gicht aufgebaut Ursprünglich wurden dazu das Urotropin und seine Derivate verwandt doch zeigte sich bald daß die Formaldehydabspaltung nicht im intermediären Stoffwechsel sondern erst in der Blase erfolgt so daß seine Anwendung damit illusorisch wurde Eine besondere intravenöse Ameisensäuretherapie bildete E KRULL sen (Güstrow) aus Das meist verwendete Präparat ist *Myrmekan* Ferner sei genannt das Myrmicyl eine Ameisensäurelösung Formidin Formyl und ähnliche Präparate z T in homöopathischen Dosen Obwohl ich früher dieser Therapie äußerst skeptisch gegenüberstand habe ich in meiner Postocker Tätigkeit doch so viel Günstiges davon gesehen vor allem hinsichtlich der Beschwerden der Kranken daß ich diese Therapie nicht ohne weiteres ablehnen möchte selbst wenn nach UMBERS Untersuchungen die endogene Harnsäurekurve der Gichtiker dadurch nicht beeinflußt wird Über Citarin (methylcitronensaures Natrium) das auch Formaldehyd abspalten soll fehlen mir eigene Erfahrungen BRUGSCH (unter UMBER) vermißte jede Wirksamkeit

Auch die früher mancherorts angewandte Chinasäuretherapie (Urosin Urol Chinotropin usw) hat ganz versagt und ist daher mit Recht heute verlassen worden Über das in Frankreich empfohlene Solurol angeblich eine die Harnsäureausschwemmung befördernde Thymonucleinsäure habe ich kein Urteil

Wie bei jeder quälenden Krankheit bei der die Therapie im Dunkeln tastet so sind auch bei der Gicht außer den genannten Mitteln von der einen oder anderen Seite Substanzen mit angeblich günstiger Wirkung angepriesen worden Es gibt kaum ein Leiden das so sehr zum Tummelplatz phantastischer z T als Geheimmittel angepriesener therapeutischer Bestrebungen geworden ist wie gerade die Gicht (weitere Angaben bei UMBER) Rasch wie sie auftauchten sind sie aber wieder verschwunden weil ihnen in den Händen kritischer Ärzte kein Erfolg beschieden war

vorwiegend vegetabilischen Kost. Außerdem soll die Kost calorisch möglichst knapp bemessen sein, so daß keine Übergewichtigkeit entsteht, und arm an Fett sein. Durch Untersuchungen vor allem von BARTELS (1943) ist bewiesen, daß eine fettreiche Kost die Harnsäureausscheidung behindert und die Blutharnsäure ansteigen läßt. Wie glänzend die Unterernährung mit wenig Fett und wenig animalischem Eiweiß die Gicht beeinflußt, haben die Erfahrungen von 2 Weltkriegen und Nachkriegszeiten in Deutschland auf das Eindrucksvollste demonstriert. Den Hauptbestandteil einer zweckmäßigen Gichternährung müssen daher die Kohlenhydrate bilden, von denen man weiß, daß sie, wenn überhaupt, den Nucleinsäurestoffwechsel günstig beeinflussen. Wie weit man in den Vorschriften im einzelnen gehen soll, entzieht sich jedem Schema. Anamnese, Lebensgewohnheiten und Liebhabereien sowie die Gesamtkonstitution des einzelnen Kranken müssen hier die nötigen Winke geben. Es wäre gerade so falsch, einem Kranken, der mit einer reinen lactovegetabilischen Kost sich wohl und glücklich fühlt, das Fleisch aufzudrängen, wie einem anderen, der einen ausgesprochenen Eiweißhunger hat, ohne zwingenden Grund dies Nahrungsmittel zu verbieten. Den allgemeinen Leitgedanken hat ein englischer Autor (zit. nach HIS) schon vor über 100 Jahren in folgendem treffendem Satze ausgesprochen: „Eine einfache Diät, welche nach der eigenen Erfahrung des Kranken für ihn leicht verdaulich ist und welche so genau als möglich den täglichen Verlust des Organismus ersetzt, ist die allein geeignete." Für Zeiten akuter Anfälle sind purinfreie oder purinarme Tage, für die Tab. 11 Vorschriften gibt, immer zu empfehlen. Ebenso rate ich zur häufigen Einschaltung solcher Tage oder von Obst- und Gemüsetagen in den Gang der Ernährung bei der chronischen Form.

Derselben Fülle der Widersprüche in Anschauungen und Verordnungsweisen wie bei den festen Speisen begegnen wir bei den Getränken. Daß der Alkohol in größeren Dosen gerade für den Gichtiker besonders unzweckmäßig ist, wird von keiner Seite bestritten, nachdem auch experimentell POLLAK (unter F. MÜLLER) Störungen der Harnsäureausscheidung schon beim Gesunden und RETZLAFF Mobilisierung von Depotpurinen beim Gichtiker nachweisen konnte. Zur Diskussion steht hier lediglich die Frage des Totalverbotes oder der Erlaubnis kleiner Mengen. Dabei ist auch die Form, in der der Alkohol genossen wird, von Bedeutung, denn einzelne Alkoholica, wie die dunklen Biere, haben einen bei größerem Konsum nicht ganz zu vernachlässigenden Puringehalt (etwa 0,01—0,02%). Die allgemeine Ansicht geht dahin, daß Sekt und schwere Weine, insbesondere Südweine und ältere Rhein- und Pfalzweine dem Gichtiker zu verbieten sind. Hinsichtlich kleiner Mengen (bis 1/4 Liter) von leichten jungen Mosel- oder Saarweinen und gelegentlicher kleinster Mengen von Kognaks und Likören (etwa 10—20 g) kann man liberaler sein. BOUCHARD hat den Wein sogar warm empfohlen („Le plus souvent le vin est utile; il est indispensable dans les formes asthéniques."). Die Entscheidung richtet sich auch hier nach der Schwere der Erkrankung und besonderen Erfahrungen und Liebhabereien der einzelnen Kranken.

Tee, Kaffee und Kakao werden vielfach zu Unrecht aus dem Kostzettel gestrichen. Sie enthalten zwar auch kleine Mengen Purin, aber in methylierter Form, die mit größter Wahrscheinlichkeit nicht in Harnsäure übergeht. Da wo Harnsäuremehrausscheidungen gefunden wurden (vgl. z. B. BESSAU), handelt es sich wahrscheinlich um die Folgen der verbesserten Diurese, die für den Gichtiker nur als ein günstiger Faktor zu betrachten ist. Selbstverständlich sind auch hier größere Mengen vom Übel, aber weniger wegen der Gicht als wegen der Zirkulationsorgane, die bei den Gichtikern, wie oben gezeigt wurde, so oft in Mitleidenschaft gezogen werden.

Auch hinsichtlich des Trinkens von gewöhnlichem Wasser (vgl. Brunnenkuren später) sind nicht so sehr die Gicht als ihre Komplikationen (Fettsucht, Gefäß- und

Nierenleiden usw.) maßgebend. In völlig unkomplizierten Fällen ist wegen der Anregung der Diurese und der dadurch beförderten Harnsäureausscheidung eine vermehrte Flüssigkeitszufuhr sogar anzuraten, doch sollte sie nicht über 2 bis 2,5 Liter täglich hinausgehen.

2. **Die medikamentöse Therapie.** Das im akuten Anfall fast spezifisch wirkende Colchicin kommt bei der chronischen Gicht außerhalb frischer Schübe nicht in Betracht, da es die Harnsäureausscheidung nicht vermehrt und andererseits für längeren Gebrauch zu giftig ist. Auch Atophan eignet sich nach den oben beschriebenen Eigenschaften nicht für eine Dauerbehandlung, da seine Wirkung auf die Harnsäureausscheidung rasch erlischt. Hin und wieder sieht man von Atophanstößen, evtl. in Verbindung mit 10 g Harnstoff, Gutes. BROCHNER-MORTENSEN sah bei 3 g täglich während 3 Tagen ein Absinken der Harnsäure im Serum von durchschnittlich 3,46 mg %. Eine längere Darreichung empfiehlt sich nur bei den mit dauernden Schmerzen einhergehenden chronischen Gichtfällen. Hier sind auch die übrigen Antirheumatica und Antineuralgica indiziert.

Die Frage der Alkalizufuhr soll bei der Besprechung der Brunnenkuren erörtert werden. Auch die Säuretherapie hat ihre Befürworter gefunden. Die Beurteilung ist nicht einheitlich. Selbst ein so kritischer Beobachter wie UMBER sah vereinzelt einen gewissen Nutzen, vor allem in der Verhinderung von Anfällen. Ein Schaden ist nie beobachtet worden. Bei Herabsetzungen der Magensaftsekretion ist sie jedenfalls am Platze, das Wesen der Krankheit trifft sie sicher nicht.

Andere medikamentöse Bestrebungen gingen darauf aus, durch Schaffung löslicherer Verbindungen den Ausfall der Harnsäure zu verhindern. Auf der Beobachtung von HIS basierend, daß für solche Zwecke das Formaldehyd sich gut eignet, wurde eine Formaldehydtherapie der Gicht aufgebaut. Ursprünglich wurden dazu das Urotropin und seine Derivate verwandt, doch zeigte sich bald, daß die Formaldehydabspaltung nicht im intermediären Stoffwechsel, sondern erst in der Blase erfolgt, so daß seine Anwendung damit illusorisch wurde. Eine besondere intravenöse Ameisensäuretherapie bildete E. KRULL sen. (Güstrow) aus. Das meist verwendete Präparat ist *Myrmekan*. Ferner sei genannt das Myrmicyl, eine Ameisensäurelösung, Formidin, Formyl und ähnliche Präparate, z. T. in homöopathischen Dosen. Obwohl ich früher dieser Therapie äußerst skeptisch gegenüberstand, habe ich in meiner Postocker Tätigkeit doch so viel Günstiges davon gesehen, vor allem hinsichtlich der Beschwerden der Kranken, daß ich diese Therapie nicht ohne weiteres ablehnen möchte, selbst wenn nach UMBERS Untersuchungen die endogene Harnsäurekurve der Gichtiker dadurch nicht beeinflußt wird. Über Citarin (methylcitronensaures Natrium), das auch Formaldehyd abspalten soll, fehlen mir eigene Erfahrungen. BRUGSCH (unter UMBER) vermißte jede Wirksamkeit.

Auch die früher mancherorts angewandte Chinasäuretherapie (Urosin, Urol, Chinotropin usw.) hat ganz versagt und ist daher mit Recht heute verlassen worden. Über das in Frankreich empfohlene Solurol, angeblich eine die Harnsäureausschwemmung befördernde Thymonucleinsäure, habe ich kein Urteil.

Wie bei jeder quälenden Krankheit, bei der die Therapie im Dunkeln tastet, so sind auch bei der Gicht außer den genannten Mitteln von der einen oder anderen Seite Substanzen mit angeblich günstiger Wirkung angepriesen worden. Es gibt kaum ein Leiden, das so sehr zum Tummelplatz phantastischer, z. T. als Geheimmittel angepriesener therapeutischer Bestrebungen geworden ist, wie gerade die Gicht (weitere Angaben bei UMBER). Rasch wie sie auftauchten, sind sie aber wieder verschwunden, weil ihnen in den Händen kritischer Ärzte kein Erfolg beschieden war.

UMBER hatte vollig recht wenn er schrieb eine heilsame medikamentose Beeinflussung des gichtischen Stoffwechsels existiert bis heute nicht

Ins Gebiet der medikamentosen Therapie gehoren auch die Bestrebungen durch Reizkorperinjektionen die gichtischen Prozesse zu beeinflussen Wenn ich selbst auch wenig davon gesehen habe so berichten doch andere Autoren (z B LICHTWITZ) uber gewisse Erfolge indem torpide chronische Prozesse wieder angeregt und gebessert werden konnen Die Art der Proteinkorperinjektionen scheint dabei von untergeordneter Bedeutung zu sein In Betracht kommen Caseosan Heyden (0 2 bis 2 0 cm^3 ansteigend 3—5mal mit 3tagigem Intervall intravenos) Yatren Casein Novotropin (in der gleichen Dosis) sterilisierte Milch (intramuskular 2 bis 10 cm^3) und Pyrifer (Starke II) intravenos Auch das durch Knorpelextrahierung hergestellte Sanarthrit (6—8 Injektionen mit steigender Dose intravenos) gehort hierher wenn auch eine spezifische Wirkung entgegen der Ansicht des Begrunders dieser Therapie HEILNER nach allgemeiner Meinung nicht vorliegt Wie bei anderen chronischen Gelenkleiden kann vereinzelt der vor allem von franzosischen Autoren empfohlene Schwefel (1—5 cm^3 einer 1‰—1%igen oligen Aufschwemmung oder als Sulfrogel in steigernder Dosis intraglutaeal) Gutes leisten (vgl vor allem MEYER BISCH) Vielleicht gehort auch das oben erwahnte Myrmekan hierher

So verschiedenartig diese Substanzen auch alle sind die Reaktionsweise des Organismus ist im Prinzip die gleiche Bei den meisten Menschen kommt es manchmal schon nach kleinen haufiger erst nach großeren Dosen zu charakteristischen Peaktionen Diese sind sowohl allgemeiner (Fieber Mattigkeit usw) wie lokaler Natur (vermehrte Schmerzen im betroffenen Gelenk manchmal auch deutliche Zunahme von Rotung und Schwellung) Die Linderung der Beschwerden (Abschwellung verbesserte Beweglichkeit usw) tritt gewohnlich erst einige Stunden spater ein Im allgemeinen ist der Effekt um so besser je sturmischer die primaren Reizwirkungen auftreten doch besteht hier keine sichere kausale Verknupfung Selbst hohes Fieber bedeutet keine Kontraindikation zur Fortsetzung der Injektionen es sei denn daß es sich um sehr nervose oder sehr elende Kranke handelt Gewohnlich sieht man schon nach den 2—3 ersten Injektionen ob Erfolge erzielt werden oder nicht

Besonders wirksam sind die Salicylate wobei von mancher Seite angenommen wird daß sie eine stimulierende Wirkung auf die ACTH und Cortisonausschuttung ausuben

Fur eine langere Behandlung der chronischen Gicht eignen sich weder ACTH bzw Cortison noch Irgapyrin und Butazolidin wegen ihrer Nebenwirkungen nicht

Dagegen scheinen nach den Untersuchungen von GUTMAN BOOEN GUTMAN u TALBOT sowie WOLFSON u a die SO_2 haltigen Praparate Carinamid (Carbonamid) und Benemid sehr gunstig zu wirken da sie die Ausscheidung der Harnsaure infolge Hemmung der Ruckresorption in den Tubuli befordern und den Harnsaurespiegel des Plasmas senken Carbonamid wird in Mengen von 8—12 g/Tag gegeben Es vermag die Harnsaureausscheidung um 50% zu steigern macht aber haufig gastroentestinale Storungen so daß wohl Benemid in Mengen von $^1/_2$—3 g taglich vorzuziehen ist Auch dieses Medikament steigert die $\bar{U}$ Ausscheidung im Harn und senkt die Bluthanrsaure um etwa 40% Die Dauerdosis betragt $^1/_2$—1 g taglich Nebenwirkungen sind bei sehr langer Darreichung kurzlich in mehreren Fallen von MASON beschrieben Dagegen waren sehr gunstig und ohne toxische Erscheinungen die Erfahrungen von E C BARTELS (1955) bei 125 Gichtikern die bis zu 30 Monaten das Mittel in einer Tagesdosis von 250—3000 mg (Durchschnitt 117 mg) erhielten In 88 von 95 Fallen sank die Bluthansaure um 7 8 auf 4 8 mg % In 15 Fallen kamen keine Anfalle mehr bei 24 wurden sie seltener und leichter

und nur 5 Fälle verhielten sich refraktär Auch LÖFFLER u KOLLER (Z) bezeichnen in ihrer neuesten Darstellung [(Z) 1955] das Benemid nach den bisherigen Erfahrungen als das harmloseste und daher geeignetste Gichtmedikament YU u GUTMAN behaupten sogar mit diesen Mitteln Tophi verkleinern zu können

Das neueste Medikament von ähnlicher Wirkung wie die bisher genannten ist das von MASON (1952—54) zuerst verwandte und genauer studierte Probenecid das dem Benemid chemisch nahe steht und wie dieses durch Hemmung der Rückresorption die Harnsäureausscheidung vermehrt und die Blutharnsäure senkt

Ähnlich wirkt auch das von BUCHBORN u WENK studierte Lengacid

Ältere Medikamente haben heute nur noch historisches Interesse Trotzdem seien sie kurz erwähnt

Von anderen Medikamenten über die ich selbst keine Erfahrungen habe seien noch Glykokoll Urikase und Antiallergica erwähnt QUICK sowie RUTLEDGE BELARD empfehlen an 3 Wochentagen täglich 10 g Glykokoll mit 5—6 g Salicylaten zu geben und beobachteten dabei eine Vermehrung der Uratausscheidung BAUER u KLEMPERER (Z) sahen bei Glykokoll allein keine Wirkung

OPPENHEIMER u KUNKEL raten neuerdings für die Harnsäurezerstörung zur Injektion von gereinigter Urikase aus Schweineleber es scheint aber sehr fraglich ob damit die Harnsäurekonzentration im Blut tatsächlich herabgesetzt werden kann

Die Anhänger der Allergietherapie der Gicht empfehlen antiallergische Mittel die in der Hand vor allem von französischen Autoren bei Serumkrankheit Urticaria Asthma Heufieber usw sich gut bewährt haben In Betracht kommen hier vor allem Antistin Benadryl und Antergan (Dimethylamino Äthyl Benzylanilin) entweder peroral in Tagesdosen von 0 5 g oder auch als Injektionen ferner Avil und Soventol aber auch zahlreiche andere neuere Antihistaminica

Schließlich hat man neuerdings auch versucht die Gicht mit Vitaminen und Hormonen zu beeinflussen VORHAUS u KRAMER sowie KUHNAU u SCHIERING u a empfehlen Vitamin B_1 regelmäßig im Intervall zu geben obwohl es zu Anfang manchmal einen Anfall auslöst

3 **Die Radiumtherapie** Die von HIS und seiner Schule vor allem GUDZENT ins Leben gerufene Radiumtherapie der Gicht erweckte vor etwa 45 Jahren außerordentliche Hoffnungen die allerdings in der Folgezeit stark enttäuscht wurden Experimentelle und klinische Untersuchungen sprachen dafür daß Radiumemanation Radiumsalze und ihre Zerfallsprodukte gleichgültig ob von der Lunge oder vom Darm aufgenommen den Harnsäuregehalt des Blutes häufig verminderten wobei GUDZENT an eine Überführung der schwerer löslichen in die leichter lösliche Form dachte Vereinzelt wurden anscheinend exogene Purinzulagen besser und vollständiger vom Gichtiker ausgeschieden als ohne diese Therapie (GUDZENT u Mitarb) Für den Effekt scheint es ziemlich gleichgültig zu sein auf welchem Wege das Radium zugeführt wird Von GUDZENT waren für die Aufnahme aus der Luft besondere Kammern sogenannte Radiogen Emanatorien angegeben worden in denen der Radiumgehalt der Luft auf etwa 2 ME/Liter gebracht wird Die täglichen (24—40) Sitzungen dauern durchschnittlich 2—3 Std Einfacher und billiger sind die Trinkkuren die vor allem LAZARUS zweckmäßig ausbaute Mehrfach täglich teils massiert auf einzelne Stunden teils zu und nach den größeren Mahlzeiten im ganzen etwa in 10 bis 20 Portionen wird emanationshaltiges Wasser (die Einzelmenge zu 200 ME)

getrunken Nur Oberschlema und Brambach verfugen uber so radiumreiche Quellen (mindestens 1000 ME/Liter) daß deren Wasser ohne Zusatze getrunken werden kann in anderen Fallen muß das Wasser durch Zusatz von Emanation aus reinen Radiumsalzen verstarkt werden Auch intravenose und subcutane Darreichung (Radiogenampullen mit 100 ME) kommen in Betracht Zur ortlichen Behandlung sind auch radioaktive Kompressen und Schlammpraparate im Handel erhaltlich Es unterliegt keinem Zweifel daß manche Gichtiker aber keineswegs alle auf derartige Radiumpraparate reagieren vor allem wenn zu Anfang hohe Dosen (3000—5000 ME) zugefuhrt werden Am wirksamsten scheint die Anwendung von Radiothorium (vorm Auer Gesellschaft) das nach intravenoser Darreichung offenbar besonders gut und lange gespeichert wird und sehr langsam sich zersetzt (Halbwertzeit 2 Jahre) Die Wirkung ist analog der Reizkorpertheorie selten eine allgemeine mit Fieber einhergehende wohl aber eine lokale indem zunachst oft begleitet von einem Anstieg der Harnsaure im Blute vermehrte Schmerzen auftreten Besser scheint es daher mit kleineren Dosen sich einzuschleichen um so von Anfang an Harnsauresenkungen zu erhalten Wenn auch der anfangliche Enthusiasmus uber die Wirkungen dieser Therapie rasch abklang und manche Gichtforscher wie z B **UMBER** (Z) und z T auch **MINKOWSKI** (Z) dieser Therapie außerst skeptisch gegenuberstanden so sollte man sie doch m E in jedem besonders hartnackigen Falle versuchen Gewiß wird man viele Versager erleben aber in dem einen oder anderen Falle sieht man doch vor allem in der subjektiven Sphare deutliche Besserungen wenn auch von Heilungen naturlich niemals gesprochen werden kann **GUDZENT** fand an seinem großen Material (86 genugend lang behandelte Falle) sogar in 89% Besserung in 11% keinen Erfolg Von anderer Seite sind allerdings niemals so gunstige Erfahrungen mitgeteilt worden **LOFFLER** u **KOLLER** (Z) erwahnen diese Therapie nur ganz nebenbei **BAUER** u **KLEMPERER** (Z) uberhaupt nicht Jedenfalls sind sofern man sich innerhalb der gebrauchlichen Dosen halt m W niemals Schadigungen beobachtet worden die mit Sicherheit oder großter Wahrscheinlichkeit dem Radium zur Last gelegt werden mussen Nur gegenuber dem besonders intensiv und langwirkenden Radiothorium scheint gewisse Vorsicht am Platze

Die Wirkungsweise des Radiums im Organismus ist vorlaufig noch in tiefes Dunkel gehullt **LICHTWITZ** u **STEINITZ** (Z) außerten die Vorstellung daß die im Korper zirkulierende Emanation zahllose kleinste Ausfallungszentren fur die Harnsaure schafft dadurch die Bildung großerer Niederschlage verhindert und vielleicht das Harnsauremateral in eine Form bringt die fur die Ausscheidung durch die Nieren besonders geeignet ist Um mehr als eine Hypothese handelt es sich dabei naturlich nicht

4 Die Bader und Brunnenbehandlung Die Bader und Brunnenbehandlung der Gicht deckt sich zum großen Teile aber keineswegs ganz mit der Radiumtherapie Die nahere Untersuchung der bei der Gicht besonders wirksamen Bader und Brunnen hat einen relativ hohen Radiumgehalt aufgedeckt [ausfuhrliche Angaben daruber bei **GUDZENT** (Z)] und man glaubte damit eine Zeitlang das Ratsel der geheimnisvollen Wirksamkeit dieser Bader gelost zu haben Heute wissen wir daß der hohe Radiumgehalt hochstens einen wichtigen Faktor darstellt daß aber die Hauptursache nach wie vor in tiefes Dunkel gehullt ist

Das geht schon aus der Tatsache hervor daß die gunstigen Wirkungen der einzelnen Bader auf die Gichtiker keineswegs nach dem Radiumgehalt der einzelnen Quellen geordnet sind Ein paar Zahlen [nach **GUDZENT** (Z)] fur die wichtigsten Gichtikerbäder mogen hier folgen

Oberschlema	5800	Mache Einheit
Brambach (Vogtland) Wettinquelle	2270	
Joachimsthal	600	
Gastein (Grabackerquelle)	564	
Bad Landeck (Georgenquelle)	06	
Kreuznach (Solquelle Gradierhaus I der Saline Theodorshalle)	170	
Baden Baden (Buttquelle)	87—1[illegible]	
Wiesbaden (Schutzenhofquelle)	64 [illegible]	

Von den bekannten Faktoren spielen außer dem Radiumgehalt die Reaktion die Temperatur und der Salzgehalt wahrscheinlich noch eine gewisse Rolle Hinsichtlich der Temperatur ist zu bedenken daß sie bei den Bädern fast überall dieselbe ist Von den im Wasser vorhandenen Salzen kommt höchstens ein minimaler Bruchteil zur Resorption Wärmeapplikationen auch mit indifferentem Wasser selbst in trockener Form (Dampf und Heißluftbäder Fangopackungen Moorbäder Sandbäder Diathermie usw) wirken oft gleichfalls günstig auf den lokalen Prozeß Das gleiche gilt auch für eine richtig dosierte Stauung nach BIER Auch bei den Brunnentrinkkuren mag der Radiumgehalt eine gewisse Rolle spielen hier kommt aber wenn auch in einer noch völlig undurchsichtigen Weise der Salzgehalt irgendwie im Organismus zur Geltung Besonders günstig scheinen hier manchmal die Wirkungen bei der sogenannten visceralen Gicht

Leicht alkalische Wasser werden seit Jahrhunderten bevorzugt vor allem Fachinger Wildunger bei visceralen Formen Wiesbadener Kochbrunnen Homburger Elisabethquelle Karlsbader Mühlbrunnen Kissinger Racoczy Mergentheimer Karlsquelle usw Maßgebend ist dabei der Gedanke daß der allerdings meist geringe Alkaligehalt die Überführung der schwerlöslichen Harnsäure in ihre leichter löslichen Salze fördert dazu kommt wahrscheinlich die günstige Wirkung auf den Darm für dessen ausreichende Tätigkeit gerade im Hinblick auf ABLS Untersuchungen stets gesorgt werden muß Die Gelenkveränderungen der chronischen Gicht reagieren manchmal günstig auf die für Rheumatiker geeigneten Thermen (außer den genannten Wildbad Ragatz Aachen Teplitz und für sehr kräftige Kranke vor allem Pistyan) Eine günstige Wirkung stellt sich oft erst nach Monaten ein

An Gesamtbedeutung steht die balneologische Therapie natürlich weit hinter der diätetischen und wohl auch der medikamentösen Behandlungsweise zurück wenn auch LLEWELLYN (Z) sie im Gegensatz zu HENCH der sie für überflüssig hält als wichtigste Therapie des chronischen Stadiums betrachtet vorausgesetzt daß keine renalen und cardialen Komplikationen vorliegen

o Die Bewegungstherapie Seit SYDENHAM wird dem Gichtiker — außerhalb der akuten Anfälle natürlich — immer wieder reichliche Körperbewegung zur Pflicht gemacht Maßgebend ist dabei allgemein die Anregung des gesamten Stoffwechsels und der Zirkulation lokal die Mobilisierung der erkrankten Gelenke Es muß unter allen Umständen ein starkes Gegengewicht für die sitzende Tätigkeit der meisten Gichtiker geschaffen werden In welcher Weise die vermehrte körperliche Tätigkeit vollzogen wird ist dabei von untergeordneter Bedeutung SYDENHAM rühmte aus eigener Erfahrung vor allem das Reiten Sicherlich leistet jeder andere Sport vor allem Tennis Golf ja selbst Fußball und Rudern ähnlich Gutes Gicht ist bei Schwerarbeitern sehr selten (STEPP u WENDT) Manche Bewegungsfanatiker gehen sogar so weit den nahenden oder bereits in der Entstehung begriffenen akuten Gichtanfall durch starke körperliche Bewegung vor allem einen erschöpfenden Spaziergang zu kupieren Bisweilen mag das auch gelingen obwohl im einzelnen der Effekt schwer zwingend zu beweisen sein wird Ist erst

einmal ein betrachtlicher Schmerz vorhanden so findet der Spaziergang von selbst sein Ende

In den Fallen in denen aus besonderen Grunden vor allem aus Rucksicht auf schwere Schadigungen der Zirkulationsorgane und der Niere eine aktive Bewegungstherapie sich verbietet mussen wenn irgend moglich passive Bewegungen und Massage zur Anwendung gebracht werden

6 Chirurgische Maßnahmen Zum Schluß noch ein kurzes Wort uber die Frage chirurgischer Eingriffe Sie gelten zunachst der *Beseitigung von Fokalinfekten* wie Tonsillitiden Zahngranulomen und anderen Eiterherden Es gibt zu denken daß Hogler bei einem Kranken der in der Regel mehrere Gichtanfalle im Jahre hatte nach einer Tonsillektomie eine Anfallsfreiheit von 3 Jahren beobachtete

Eingriffe an den Gelenken selbst kommen nach allgemeiner Ansicht nur in den seltenen Fallen in Betracht in denen durch schwere Tophi meist in Verbindung mit primaren Gefaßveranderungen die Ernahrung von Zehen und Fingern so schwer geschadigt ist daß sie der Gangran verfallen oder die Tophi durch Große oder Sitz die Korperformen oder die Gelenkfunktionen schwer beeintrachtigen Auch die Lastigkeit und Unreinlichkeit chronisch fistelnder Tophi muß hin und wieder einmal durch Exstirpation beseitigt werden Riedel berichtete uber 2 Kranke mit Podagra die er chirurgisch heilte Im allgemeinen raten die Chirurgen selbst zur Vorsicht (vgl z B Franz Konig) wenn auch ein radikal ablehnender Standpunkt wie z B Duckworth ihn vertritt uber das Ziel hinausschießt Bei jedem chirurgischen Eingriff gleichgultig wo und wie er vorgenommen wird ist mit der Auslosung eines akuten Gichtanfalls zu rechnen

Literatur

I *Zusammenfassende Darstellungen des Gesamtgebietes*

Achard Ch Troubles des échang nutrit Som II Paris Masson 19 9
Bauer and W Klemperer Gout in Diseases of metabolism ed by G G Duncan
2 ed S 611 Philadelphia u London Saunders 1947 — Brugsch Th u A Schittenhelm
Nucleinstoffwechsel und seine Storungen Jena Fischer 1910 — Brugsch Th Die Gicht
In Kraus Brugsch Handb d spez Pathol u Therapie I (1919) S 149 — Burwinkel
u Hubner Die Gicht ihre Ursachen u Bekampfung Munchen O Gmelin 193
Ebstein W Die Natur und Behandlung der Gicht Wiesbaden Bergmann 188
Garrod A B The nature and treatment of gout and rheumatic gout London 1859 —
le Gendre Troubles et maladies de la nutrition Nouveau traite de médic tom VII
Paris Masson 19-4 — Grafe I Dtsch med Wschr 19 3 867 — Gudzent F Gicht
und Rheumatismus Berlin Springer 1928 — Gutman A B and J F Yu Gout a derangement of purine metabolism Adv Int Med 5 22 (195-)
Hench P S Gout and Gouty arthritis (Modern med Ther in general Practice 1940)
Gout and Gouty arthritis in Cecils Textbook of medicine 7 ed p 673 Philadelphia und London Saunders 1948
Kutzeli W Ch u G P Gaudin Die Gicht Documenta rheumatica Geigy Sept
(1956) — Kutzeli W Ch J Chron dis - 645 (195) — Llewellyn J L Gout
Lancereaux F Traité de goutte Paris Bailliere 1910 — Loffler W u F Koller Die
London Heinemann 1970 und St Louis Mosby 1971 — Loffler W u F Koller Die
Gicht in Handb d inn Med 3 Aufl IV/ (1944) S 855 4 Aufl Bd VII/2 S 435 (1955) —
Lichtwitz L u E Steinitz Die Gicht in Handb d inn Med 2 Aufl IV/1 (19 6) —
Lucke H Das Harnsäureproblem und seine klinische Bedeutung Erg inn Med 44 499 (193-)
Minkowski O Gicht (Neue Deutsche Klinik 4 183) Berlin Urban & Schwarzenberg 1929
Noorden C v Gicht in C v Noordens Handbuch der Pathologie des Stoffwechsels Bd 2 Berlin Hirschwald 1907
Schittenhelm A Die Gicht Hippokrates 749 (1936) — Scudamore C A treatise on the nature and cure of gout (1816) Deutsch von Hesse (Halle (1819) — Sydenham Th Opuscula omnia Tractatus de podagra et hydrope London (1683) Deutsch Klassiker der Medicin herausgeg von K Sudhoff Leipzig 1910)

TALBOT T H Gout Oxford Univ Press (1943) — Gout and Goutyartl ritis New York Grune and Straton 19_3 — THANNHAUSER S J Lehrbuch des Stoffwechsels und der Stoffwechselkrankheiten München Bergmann 19_9
UMBER F Lehrbuch der Ernährung und der Stoffwech elkrankheiten Berlin und Wien Urban & Schwarzenberg 19_5 — Die Stoffwech elkrankheiten in der Praxis 3 Aufl München Lehman 1939

II Ein elarbeiten

a) Allg me n Vorbem rkung n

GALENUS C Gesamtausgabe seiner mediz Schriften von KUHN Leipzig 1821—33 —
ARROD A B The nature and treatment of gout and rheumatic gout London 18_9
LESSIACK zit bei LÖFFLER u KOLLER (Z) S 8_6
SYDENHAM TH Opuscula omnia Tractatus de podagra et hydrope London (1683) Deutsch
assiker der Medizin Herausgeg von K SUDHOFF Leipzig 1910

b) Chemie und Physiologie der Nucleoproteide und ihrer Spaltprodukte

Neuere zusammenfassende Darstellungen (Z)

BISHOP CH and J H TALBOT Uricacid its role in biologice processes and the upon it
hysiolo_ patholog and pharm agents Pharmac l Reviews _ _31 (19_3) — Metabolism
4 (19_5) — BROWN BUCHANAN and others Nucl ida ids The chemistry and metabolism
hosphorus m tabolism von M D McELROY and B GLASS Bd Baltimore Johns
uns Press 19__ — BRUGSCH TH u A SCHITTENHELM Nucleinstoffwechsel und seine
n en Jena Fischer 1910
ARGAFF E and S VISCHER Nucleoproteins nucleidacids and related substances
l Rev I 01 (1948) — CRISTMAN A A Purine and Pyrimidine metabolism Physio
Rev 32 303 (19_0) — CHROMETZKA FR Der Purinstoffwechsel des Menschen Erg inn
4 _38 (1932)
ER H v Zur Biochemie der Nucle nsauren und der Nucleoproteide Dtsch med Wschr
66
X K Physiologische Chemie S 10_ Heidelberg Quelle und Meyer 19_1 — Die
sauren u ihre biol Funktion Mun h med W chr 19 _ 36 — FISCHER E Unter
en in der Puringruppe 188 —1906 Berlin Springer 1907 — FLOSSNER G Der
toffwechsel in OPPENHEIMERS Hdb der Bi chem _ Aufl Erganz Werk 3 6 3 (1936)
NSTEIN J P Nucleoproteins Advances in proteinmetabolism I 208 New York
ess 1944 — GULLAND J M and others Quant Biol 1_ 9_ (1947)
ARTEN E and REICHARDT J of Biol Chem 183 10_ (19_0) — HEVESY G v
d metabolism Adv Biol a Med Physics I 409 (1948)
L, A The Protamines and histons London and New York Saunders 19_8
WSKI, M Nucleolytic encyms The encyms ed by J P Summer and Myrbäck B I
_ _ New York Academ Press 19_1 — LEHNARTZ E Chemische Physiologie 8 Aufl S 87
u 386 Berlin u Heidelberg Springer 1948 — LEVENE P A and L W BASS Nucleidacids
New York 1931 — LUCKE H Das Harnsäureproblem und seine klinische Bedeutung Erg
inn Med 44 499 (1932)
SCHITTENHELM A u K HARPUDER Der Nucleinstoffwechsel in OPPENHEIMERS Hdb
d Biochemie 2 Aufl 8 _80 (1924)
THANNHAUSER S J Der Nucleinstoffwechsel in Hdb d norm u pathol Physiol V 1047
(19_9)

Einzelarbeiten

BARNES F W and R SCHOENHEIMER J of Biol Chem 1_1 123 (1943) — BEACH E F
B MUNCKS and A ROBINSON J of Biol Chem 148 431 (1943) — BEHRENS Z physiol
Chem 24_ 03 (1937) _3 18_ (1938) _ _ (1939) — BEITZKE H Z klin Med 215
(191_) — BERGLUND M u A P FRISK Acta med scand (Stockh) 86 233 (1935) —
BLOCK R J of Biol Chem 119 6_ 120 467 (1937) — BOIVIN A C r Soc Biol (Paris)
104 99 (1930) — BRØCHNER MORTENSEN K Acta med scand (Stockh) Suppl 84 (1937) —
BROWN G B P M POLL and A A PLEUTL Federat Proc 6 517 (1947) — BURIAN R
u H SCHUR Z physiol Chem 80 _41 (1900)
McCARTY M J Gen Phy iol _9 1 3 (194_) — CASPERSON T u J THORELL Chromo
soma (Heidelberg) _ 13 (1941) — CHANTRENNE H Bull Soc chim Belg 55 118 (1946) —
Chem abstr 41 5161 (1947) — CLAUDE A Science (Lancaster Pa) 91 77 (1940) — COHN
E J Erg Physiol 83 8 1 (1931)
DAVIDSON J N and W RAYMOND Report _61 B ol chem Soc (1947)
ELVYN D and D B SPRINSON J of B ol Chem 184 465 (19_0)

Felix K F Scheel u W Schuler Z physiol Chem 180 90 (1929) — Felix K Klin Wschr 1930 7 — Felix K K Jonouye u K Dirr Z physiol Chem 211 187 (1932) — Fischer G Persönliche Mitteilungen

Greenstein J P and W J Jenrette J Nat Cancer Inst (Bethesda) 1 91 (1940) — Greenstein J P and W V Jenrette Cold Spring Harbor Symp Quart Biol 9 236 (1941) — Gulland J M Jordan and Taylor Symposia Soc Exper Biol 1 (1947)

Hahn A Z Biol 83 511 85 275 (1926) — Hammersten E and P Reichardt J Biol Chem 183 105 (1950) — Hoppe Seyler A u G Thierfelder Handbuch d physiol und pathologisch chemischen Analyse 9 Aufl Berlin Springer 1924 — Horbazewski J Mschr f Chem 12 221 (1891)

Jones W J of Biol Chem 9 169 (1911)

Kalkar H M J of Biol Chem 167 461 (1947) 167 477 (1947) — Karlson J L H A Barker J of Biol Chem 177 597 (1949) 178 891 (1949) — Kossel A Z phy- Chem 10 248 (1886) — Krauss E zit bei Thannhauser (Z) — Krüger u Salomon Z physiol Chem 21 (1895) 24 (1897) — Kunitz M J Gen Physiol 24 15 (1940)

Miescher F Z physiol Chem 441 (1871) — Mirsky A E Advances in enzymology 3 New York 1943 — Mitchell H K and M B Houlahan Federat Proc 9 506 (1947)

Pleutl A and R Schoenheimer J of Biol Chem 153 203 (1944)

Schade H u E Boden Z physiol Chem 83 347 (1913) — Shemin and Rittenberg J of Biol Chem 184 465 (1950) — Shive W W W Ackermann M Gordon M G Getzendaner and R E Eakin J Amer Chem Soc 69 725 (1947) — Signer Caspersson and Hammarsten Nature (Lond) 141 122 (1938) — Siven V O Skand Arch Physiol (Berl u Lpz) 11 123 (1901) — Sonne J C J M Buchanan and A M Delluva J of Biol Chem 166 395 (1946) — Steudel H u Ellinghaus Z physiol Chem 177 291 (1928)

Takahashi J Biochem (Tokyo) 16 463 (1932) — Thannhauser S J u Dorfmüller Z physiol Chem 100 148 (1918) — Thannhauser S J u Czonitzer Z physiol Chem 110 307 (1920) — Thomas K Z physiol Chem 114 94 (1928)

Vennesland B Nitrogen and carbon Isotopes Their Application in vivo to the study of the animal organism Adv Biol a Med Physics 1 46 (1948)

Waldschmidt Leitz E Chem Mh 66 357 (1935) — Wiener H Die Harnsäure Erg Physiol 1 555 (1902) 2 377 (1903)

c) *Vorkommen und Ätiologie der Gicht*

Bonnet G F Rev Rheum 151 553 — Bouchard Leçons sur les maladies par ralentissement de la nutrition Paris Masson 1890 — Breemann J v Proc of the intern Congr on Rheumatism etc p 302 London Headly 1938 — Brochner Mortensen K Acta med scand (Stockh) 106 81 (1941)

Cantani Specielle Pathologie und Therapie der Stoffwechselkrankheiten Berlin 1880 — Cohen A Amer J Med Soc 193 488 (1936) — Cullen W Anfangsgründe der Arzneiwissenschaft Aus dem Englischen übersetzt Leipzig 1778

Durand Fardel zit bei le Gendre (Z)

Ehrmann zit bei Schittenhelm (Z)

Falkenstein Lit bei C v Noorden (Z) — Futcher P B In W Osler and T M Cree A system of medicine II 709 London 1915

Gairdner Die Gicht deutsch von C Braun Wiesbaden 1858 — Gudzent F u E Holzmann Z klin Med 106 117 (1927)

Hanhart F Vererbung und Konstitution bei Allergie Im Lehrbuch von Hansen u Berger Allergie Leipzig Thieme 1940 — Hartleib J Zbl Path 9 198 (1934) — Heine J Virchows Arch 260 521 (1926) — Hill L C Lancet 1938 826 — Hij… Genee K Tijdschr Nederl Indie 5000 (1933)

Kraus F Dtsch Arch klin Med 150 13 (1926) — Kutzell W C and others (USA) Bericht auf dem 3 europ Rheumakongreß in Scheveningen 13—17 6 (1955)

Lecorché Traité de goutte Paris 1889 — Lindsay J zit nach Llewelyn (Z) — Luff A P Gout its pathology forms diagnosis and treatment 3 Aufl New York Wood 1917 — Die Gicht deutsch vom Wichmann Berlin 1900

Magnus Levy A Z klin Med 36 (1898)

Prout An inquiry into the nature and treatment of the Diabetes calculus etc London 1825

Ramirez C L'hérédité goutteuse Thèse de Paris 1933

Sérane J Presse méd 1954 354 u mit R Bonniot 62 607 (1954) — Scudamore Natur und Heilung der Gicht Deutsch von Hesse Halle 1819 — Stierlin zit bei Lichtwitz u Steinitz (Z) — Stosch Versuch einer Ontologie und Therapie des Diabetes mellitus Berlin 1828

Traut F Fand and others J Amer Med Assoc 156 591 (1954)

Verschuer O v Erbpathologie 2 Aufl Dresden u Leipzig Steinkopf 1937

Weil M P Presse med 1931 701 — Weitz W Die Vererbung innerer Krankheiten Stuttgart 1936 — Williamson S C and Ch Spencer Gout a clinic study J Amer Med Assoc 74 (19 0)

d) Die klinischen Erscheinungen der Gicht

Adler zit nach Lichtwitz (Z) — Assmann H Die klinische Röntgendiagnostik innerer Erkrankungen 6 Aufl Heidelberg Berlin Springer 1949 — Aschoff L Lehrbuch der pathologischen Anatomie (19 8)
Brogsitter A M Dtsch Arch klin Med 1 3 25 (1926) — Brugsch Th K Dresel u F H Levy Z exper Path 21 358 ... 762 (13-1)
Charcot M Leçons cliniques sur les maladies des vieillards et les maladies chroniques Paris 1874 — Chauffard A P Brodin et A Grigaut Presse med 1920 905 — Chauffard A Presse méd 1930 253 — Coombs F S L J Pecora E Thorogood Consolzio and J H Talbot J Clin Invest 19 ... (1940) — Cullen W Anfangsgründe der Arzneiwissenschaft Aus dem Englischen übers tzt Leipzig 1 8 zit nach Gudzent (Z)
Duckworth D A Treatise of Gout Deutsch von H Dippe Leipzig 1894
Ebstein E u Nicolaier Über die experimentelle Erzeugung von Harnsteinen Wiesbaden Bergmann 1891
Galenus C Gesamtausgabe seiner medizinischen Schriften von Kuhn Leipzig 18 1—33 — Goldscheider A Berl klin Wschr 1914 8 u ... — Dtsch med Wschr 19 ... 40 — Grafe E Münch med Wschr 1930 1800 — Med Klin 1941 1010 — Dtsch med Wschr 19.1 807
Heberden Opera medica Cap 28 Leipzig Friedländer 1831 — His W Verh dtsch Ges inn Med Wiesbaden 1911
Kimmelstiel P and Wilson Amer J Path 1 83 (1936) — Koller F u Zollinger Schweiz med Wschr 1944 — Kruckmann — Krehl L Pathol Physiologie 13 Aufl 1 S 11 u 19 Leipzig Vogel 1930 — Kruckmann Med Klin 1910 38
Magnus Levy A Z klin Med 36 363 (1899) — Marchand F zit nach O Minkowski (Z) — Marx H Münch med Wschr 1920 1 83 — Mayer A Z klin Med 8 438 (1915) — Munk F Die chronischen Erkrankungen der Gelenke in Kraus Brugsch Spezielle Pathol u Ther 9 27 (19 3) — Grundriß der ges Pont endigen Leipzig 1925
Noorden C v Die Gicht in C v Noordens Hdb der Pathol des Stoffwechsels 2 Aufl Berlin Hirschwald 1907
Oehlecker F Chirurg 2 1 (1931) — Ollivier Arch f Physiol 2 807 (18 8)
Pfaundler O v Verh dtsch Ges inn Med Wiesbaden 1911
Schroeder-van der Kolk Cannstatt Jahresb r II (1853)
Todd Clinical lectures on certain diseases of urinary organs London 18 9 — Traut E and others J Amer Med Assoc 1 ... 591 (19 4)
Uhthoff zit bei Kruckmann
Virchow R Virchows Arch 44 13 (1868)
Wolfson W Q C Cohn R Levine and others Ann Int Med 30 598 (1949)
Zollinger H Die interstitielle Nephritis Basel Karger 194

e) Die Beziehung der Gicht zu anderen Krankheiten

Grafe E Der Diabetes mellitus in Hdb d inn Med 4 Aufl Bd VII/2 10.. (1955)

f) Die Differentialdiagnose der Gicht

Bürger M Verdauungs und Stoffwechselkrankheiten S 30. Stuttgart Enke 1951
Halup M u I Harvald Acta med scand (Stockh) 1. ... 47 (1955)
Katz G u M Leffkowski Die Blutkörperchensenkung Erg inn Med 33 384 (19 8)
Müller F v Differenzierung der unter der Bezeichnung chronischer Arthritis zusammengefaßten Krankheiten 17 internat med z Kongreß London 1913
Strecher R M and others Ann Int Med 31 595 (1949)

g) Pathologische Anatomie und Histologie der Gicht

Bass u Herzberg Dtsch Arch klin Med 119 482 (1916) — Brogsitter A Histopathologie der Gicht Leipzig Vogel 19
Duckworth D A treatise of gout London 1890
Freudweiler Dtsch Arch klin Med 63 ... (1899)
His W Dtsch Arch klin Med 6 1 6 ... 81 (1900)
Lang L M Hdb d spez pathol Anat u Histol von Henke Lubarsch Roessle 9 3 S 309 (1937)
Müller F v Differentiation of the diseases included under chronic arthritis 17 Internat Kongr f Med z London 1913 — Munk F Die chronischen Erkrankungen der Gelenke in

Spezielle Pathol u Ther innerer Erkrank herausg von KRAUS BRUGSCH 9 ° T Berlin Urban & Schwarzenberg 192,

PFEIFFER W Berl Klin Wschr 1891 15 1896 15 1914 50 — POMMER G Histologische Untersuchungen uber Gelenkgicht Jena Fischer 1929 — Klin Wschr 1929 8 (Kur e Zusammenfassung)

RINDFLEISCH E Virchows Arch 171 361 (1903)

SCHMIDT M B Ablagerung harnsaurer Salze in KREHL MARCHANDS Handb d allgem Pathol 3 266 (1921)

TRAUT E F and others J Amer Med Assoc 156 591 (1954)

WICK L Wien med Wschr 1905 II

b) Die Stoffwechselpathologie und Pathogenese der Gicht
(Vergleiche hierzu auch die Literatur zu Kap b)
(Chemie und Physiologie der Nucleoproteide)

ABDERHALDEN E u S BUADZE Z exper Med 65 1 (1929) — Med Klin 1929 1 — ABL, P Pharmakologische Beeinflussung der Harnsaureausscheidung Inaug Diss Leipzig Vogel 1913

BAAS Verh dtsch Ges inn Med S 196 (1913) — BECKMANN K Dtsch Arch klin Med 135 39 (1921) — BENEDICT J W P H FOSCHAUS and DE WITT STETTEN jr J of Biochem 181 183 (1949) — BERGER W Gelenkallergie und verwandte Störungen in BERGER und HANSEN Allergie 1 Aufl Leipzig Thieme 1940 — BERGLUND M and A R FRISK Acta med scand (Stockh) 86 233 (1935) — BIEN F J and M ZUCKER Ann rheum Dis 14 403 (1955) — BISHOP TH and others Metabol 4 174 (1955) — BILTZ M and SCHAUDER J pract Chem 106 108 (1923) — BORNSTEIN A u GRIESBACH Biochem Z 101 184 106 190 (1920) — BROCHNER MORTENSEN K Medicine (Baltimore) 19 161 (1940) — BRUGSCH TH Aussprache uber die Diagnose u Behandlung der Gicht usw Med Klin 1941 13 — BRUGSCH TH K DRESEL u F H LEWY Z exper Path u Ther 21 358 25 262 (1921) — BRUGSCH TH u ROTHER Klin Wschr 1927 149, — BURGER M u SCHWERINER Arch exper Path u Pharmakol 74 353 (1913) — BURIAN R u H SCHUR Pflugers Arch 94 273 (1903)

CECIL BARR u E DU BOIS Arch Int Med 29 583 (1922) — CHROMPTZKA u SCHNORR Z exper Med 80 2 8 (1931) — COOMBS F S L J PECORA E THOROGOOD CONSOLATIO and J H TALBOT J Clin Invest 19 525 (1940)

FOLIN O H BERGLUND and C DERICK J of Biol Chem 60 361 (1924)

GEREN W and others J of Biol Chem 183 21 (1950) — GRAFE E Med Kl 1941 1010 — Schweiz med Wschr 1950 441 — GUDZENT F Z physiol Chem 60 25 38 (1909)

HARKAVY J J Amer Med Assoc 89 253 (1914) 139 75 (1949) — HEYDKAMP Z klin Med 105 83 (1927) — HIS W H Dtsch Arch klin Med 65 156 (1900)

IGNATOWSKI Z physiol Chem 42 371 (1904)

KLINKERT D Z klin Med 89 — KÜHNAU J u M SCHIERING Klin Wschr 1940 05

LICHTWITZ L u CZOTITZER Z klin Med 104 1 (1926) — LOEWENHARDT Klin Wschr 1922 2319

MAGNUS LEVY A Z klin Med 36 (1898) — MULLER A F u W BAUER Schweiz med Wschr 1953 1403 — Semaine Hop Path Biol etc 1956 513

POMMER G Histolog Untersuchungen uber Gelenkgicht Jena Fischer 1929

REINWEIN H Arch exper Path u Pharmakol 152 147 (1938) — ROBERTSON HICKS and MARSTON Austral J Exper Biol a Med Sci 4 125 (1927) — ROSENFELD G Klin Wschr 1924 47

SCHADE Z klin Med 93 1 (1922) — SCHITTENHELM A u HARPUDER Z exper Med 27 34 (1922) — SCHITTENHELM A u WARNAT Z physiol Chem 171 174 (1927) — SCHITTENHELM A Aussprach uber die Diagnose und Behandlung der Gicht usw Med Klin 1941 6 — SLYKE D VAN zit nach LOFFLER u KOLLER (Z S 947) — STEINITZ Dtsch med Wschr 1914 953 — STEUDEL H u R FREISE Z physiol Chem 120 144 (1922) — STEUDEL H u ELLINGHAUS HOPPE SEYLERS Z 127 291 (1923) — STEUDEL H Z physiol Chem 114 267 (1923)

THANNHAUSER S Dtsch med Wschr 1936 497 — Metabolism 5 582 (1956)

UMBER F Dtsch med Wschr 1921 216 945

WENTWORTH and MCCLURE Arch Int Med 21 84 (1918) — WIECHOWSKI W u WIENER Hofm Beitr 9 247 295 (1907) — WIDAL ABRAMI et JOLTRAIN Presse med 1925 86 — DE WITT STETTEN jr Bull New York Acad Med 28 664 (1952) — WOHLGEMUTH u SCHIRK Klin Wschr 1929 29 — WYNGAARDEN J B and DE WITT STETTEN jr J of Biol Chem 203 9 (1953)

ZWARENSTEIN H Biochemic J 29 307 (1928)

c) Prognose

LEREBOULLET Munch med Wschr 1903 11 6

SÉRANE J and R BONNIOT Press med 1954 507 — SPITZ H O STEINBROCKER, S SCHWARZ and M SCRITTONE Amer J Med 6 513 (1949)

k) Therapie der Gicht

BARTELS E C Ann Int med 18 21 (1943) 42 1 (1955) — BELART W Dtsch med Wschr 1953 129 — Munch med Wschr 1955 564 — BIRCHER BENNER Grundzuge der Ernahrungstherapie 4 Aufl Berlin Salle 1936 — BOGER W P and others Amer J med Sci 214 493 (1947) — BOLAND E W Calif Med 4 405 (1950) — BOUCHARD Leçons sur les maladies par rallentissement de la nutrition Paris 1890 — BROCHNER MORTENSEN K Acta med scand (Stockh) 106 81 (1941) — BRYCE D A Pro Amer Pharm Assoc 1 (1934) — BUCHBORN E u M WENK Klin Wschr 1954 564 — BUCHER O Z Zellforsch 29 283 (1939)
CALLAHAN and INGHAM Med Rec 149 167 (1939) — CANTANI Spec Pathol u Therap der Stoffwechselkrankheiten Deutsch von S HAHN Berlin 1880 — COSTE F GRIGAUT et M LA MOTTE Presse m d 194_ 72_
DAVIS J H jr and BAPTFIELD Amer J Med 16 218 (1954) — DOHRN A Z physiol Chem 86 130 (1913) — DUCKWORTH D A treatise of gout London 1890
EICHHOLZ F Lehrbuch der Pharmakologie 8 Aufl S 209 Berlin Gottingen und Heidelberg Springer 1955 — ELKINTON J R A D HUNT and others J Amer Med Assoc 141 18 (1949)
FALKENSTEIN zit bei UMBER (Z) — FENZ F Wien med Wschr 1950 45/46 — FRIEDLANDER P W J Amer Med Assoc 145 11 (1951)
GRAHAM W and J B ROBERTS Ann rheum Dis 12 16 (1953) — GUDZENT F Ther Gegenw Dez 1910 — GUTMAN A B and T F Yu Amer J Med 9 24 (1950) — Adv Int Med 5 227 (195) — Amer J of Med 13 744 (1952)
HAIG Harnsäure als Faktor bei der Entstehung von Krankheiten deutsch von BIRCHER BENNER (1910) — HEILNER Munch med Wschr 1916 997 191 933 1918 983 — HELLMANN L Science (Lancaster Pa) 109 280 (1949) — HENCH P S J Amer med Assoc 116 453 (1941) — HENCH P S E C KENDALL SLOCUMB and H F POLLEY Prelim Report Proc Staff Med Mayo Clin 24 181 277 (1949) — HENCH P S In Cecil a Loeb Textb Med 9 Aufl (1951) — HIS W Ernahrungsther d Gicht Z arztl Fortbildg 0 (1909) — Berl klin Wschr 1911 5 — HOLLER F Aussprache uber Diagnose und Behandlung der Gicht Med Klin 1941 22
ISHMAEL and others Oklahoma State Med As oc J 4 493 (1949)
KÖNIG FR zit bei EBSTEIN — KRACKE Amer J Clin Path 1 85 (1931) — KUHNAU J u M SCHIERING Klin Wschr 1910 705 — KUTZEL W C and others J Amer Med Assoc 149 7 9 (1952)
LAZARUS P Dtsch med Wschr 1J1 8 — LEIBHOLZ zit bei TALBOT (Z) — LOEWE J Therap Halbmschr 1 (19 0)
MARGOLIS H M and P S CAPLAN J Amer Med Assoc 142 256 (1950) — MASON F G W Brit J Radiol 25 539 (1952) dort ältere Lit — Ann Rheum Dis 13 120 (1954) — MEYER BISCH I Klin Wschr 19 1 — MULLENDORF W Klin Wschr 1939 1098
NICOLAIER A u A DOHRN Dtsch Arch klin Med 93 331 (1908) — NOORDEN C v Die Gicht in C v NOORDENS Hdb der Pathol des Stoffwechsels 2 Berlin Hirschwald 1907
OPPENHEIMER E H and H G KUNKEL Bull Johns Hopkins Hosp 3 40 (1943)
PLEHN Dtsch med Wschr 1912 3 — POLLACK Dtsch Arch klin Med 88 2 4 (1907)
QUICK A J J of Biol Chem 101 475 (1933)
RETZLAFF u T INAOKA Klin Wschr 1924 1947 — RIEDEL zit bei UMBERG (Z) — ROSENBERG F F J Amer Geriatr Soc 2 229 (1954) — RUTLEDGE D J and R F BEDARD Proc Staff Med Mayo Clin 1 149 (1937)
SCHMID J u G BESSAU Ther Mh 116 (1910) — SCHULZE F Dtsch med Wschr 1952 715 — SPIES T D and R E STONE S Afric Med J 4 7 0 (1949) — STARKENSTEIN E Biochem Z 106 139 (1920) — STENZL zit nach WILHELMI — STEIP W u G WENDT Med Klin 1941 1008 — STEPP W J KUHNAU u H SCHRODER Die Vitamine und ihre klinische Anwendung 4 Aufl I Bd S 191 Stuttgart Enke 195 — SYDENHAM TH Opu c omnia Tractatus de Podagra et hydrope London (1683)
THORN G W T B BAYLES and others New England J Med 241 5 9 (1949)
ULLMANN H Z exper Med 8 319 (1923)
VENZMER Dtsch med Wschr 1950 494 — VORHAUS M G and M L KRAMER Trans Amer Th r Soc 38 109 (1938)
WEINTRAUD Ther Gegenw 1911 3 — WIDAL Presse med 1925 86 — WILHELMI G Schweiz med Wschr 1949 5 7 — WOLFSON W A and C COHN Proceed of the first clinical ACTH Conference Philadelphia The Blakiston Comp 1950 — WOLFSON W Q and others J Michigan State med Soc 49 1058 (1950)
YU T F and A B GUTMAN Amer J of Med 11 65 (1951)

2. Störungen im Abbau cyclischer Aminosäuren und ihre klinischen Erscheinungen

Von den vielen zum Teil sehr kompliziert gebauten Aminosäuren sind es nur 2, das Phenylalanin und das Tyrosin, bei denen Abbaustörungen in seltenen Fällen vorkommen und zu Krankheitserscheinungen Anlaß geben können. Obwohl das Tryptophan auch einen Benzolring enthält und eine noch kompliziertere Formel hat, kennen wir bisher keine Stoffwechselanomalie auf diesem Gebiete. 1 Tryptophan wird über die Kynurensäure d. Tryptophan wahrscheinlich über Indolbrenztraubensäure abgebaut.

Die Anomalien des Phenylalanin-Tyrosinabbaus sind: die Alkaptonurie sowie die außerordentlich seltenen Fälle von Tyrosinose, Phenylketonurie, Hydrooxyphenylketonurie und Hydrooxyphenyllacticurie, Oligophrenia phenylpyruvica und der Albinismus.

Hall, Rawls u. Sydenstricker hielten (1946) für möglich, daß besonders bei der Alkaptonurie außer der Homogentisinsäure noch andere aromatische Aminosäuren im Harne auftreten, ohne daß es bisher gelungen ist, sie zu analysieren. Über den Intermediärstoffwechsel der beiden aromatischen Aminosäuren Phenylalanin und Tyrosin und seine Blockierung orientiert gut die folgende Tabelle mit ihren wohl zum Teil noch etwas hypothetischen Formelbildern von Schreier u. Plückthun (1952).

a) Die Alkaptonurie

Die Bedeutung dieser außerordentlich seltenen Erkrankung liegt weniger auf praktischem als auf theoretischem Gebiet. Obwohl man annehmen darf, daß es sich nicht um ein Leiden der Neuzeit handelt und G. A. Scribonius (1584), Schenk (1609) sowie Lusitanus (1649) Fälle beschrieben hatten, die wohl in dies Gebiet gehören (Lit. bei K. Schreier), führte erst vor fast 100 Jahren die scharfsinnige Beobachtungsgabe eines deutschen Arztes zu ihrer Entdeckung. Boedekker fiel 1859 bei der Untersuchung des Urins eines kachektischen Diabetikers auf, daß beim Zusatz von Alkali von der Oberfläche her eine braune Verfärbung eintrat. Er überblickte sofort, daß hier eine besondere neue Stoffwechselstörung vorliegen mußte und belegte sie mit dem indifferenten Namen Alkaptonurie (von Alkali und καπτειν = fassen). Die Reaktion ist so sinnfällig und überraschend, daß sie kaum übersehen werden kann.

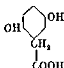
α) Stoffwechselpathologie

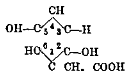
Außer der charakteristischen Verfärbung des alkalisch gemachten oder durch ammoniakalische Zersetzung alkalisch gewordenen Urins ist die reduzierende Wirkung sehr wichtig. Sowohl die Trommersche wie die Fehlingsche Probe fallen positiv aus, auch ammoniakalische Silberlösung wird reduziert, dagegen nicht alkalische Wismutlösung (Nylandersche Probe). Weitere Unterschiede gegenüber dem Zucker sind Eintreten der Reaktion auch in der Kälte sowie Fehlen von optischer Aktivität und Garfähigkeit, ferner das Auftreten einer flüchtigen Blaufärbung nach tropfenweisem Zusatz verdünnter Eisenchloridlösung. Verwechslungen von Alkaptonurie mit Diabetes sind bei diesen eindeutigen Eigenschaften heute kaum mehr möglich.

Die Frage, ob der Entdecker der Alkaptonurie nicht einem Irrtum verfiel, wenn er bei seinen Kranken gleichzeitig noch einen Diabetes diagnostizierte, läßt sich heute wohl nicht mehr mit Sicherheit entscheiden.

Der Träger dieser merkwürdigen Eigenschaften ist nach der grundlegenden Untersuchung von Baumann u. Wolkow ein Tyrosinderivat, die Hydrochinonessig-

säure (2 5 Dioxyphenyl 1 Essigsäure) oder Homogentisinsäure mit der Formel





Die Verfärbung ins Braune ist an das Vorhandensein von Alkali (Ammoniak) und von Luftsauerstoff geknüpft Auch rote bis rotviolette Farbtöne können entstehen die sog Alkaptochromreaktion deren Bedingungen C TH S MÖRNER sowie KATSCH u NÉMET studierten Letztere konnten auch durch verschiedenstarke Wasserstoffsuperoxydeinwirkungen eine große Reihe von Farbtönen vom tiefen Schwarz bis zur völligen Entfärbung erzielen KATSCH u NÉMET fanden im ungebrannten Kalk auf den der Ätherextrakt alkaptonurischer Urine getropft wird ein sehr feines Reagenz das noch in 0 1 ‰iger ätherischer Lösung deutliche Blaufärbung des Kalkes hervorruft BAUMANN arbeitete unter Benutzung der Silberreduktion in der Kälte ein quantitatives Bestimmungsverfahren aus

Später ist von METZ sowie LIEB u LANYAR auch eine jodometrische Bestimmung angegeben worden die darauf beruht daß Jodzusatz zu einer alkalischen Homogentisinsäurelösung diese quantitativ in Chinonessigsäure überführt Bei Ansäuerung verläuft dann unter Ausscheidung der zur Oxydation notwendigen Jodmenge welche mit Thiosulfat zurücktitriert wird der Prozeß wieder in der umgekehrten Richtung

Um die Aufdeckung des Wesens dieser merkwürdigen Störung des intermediären Eiweißstoffwechsels haben sich vor allem BAUMANN ABDERHALDEN O NEUBAUER FRIEDMANN KNOOP FALTA EMBDEN DAKIN FROMHERZ u HERMANNS [Darstellung des intermediären Eiweißstoffwechsels bei O NEUBAUER (Z)] und in den letzten Jahren FELIX u Mitarb] verdient gemacht [Weitere Lit bei H OETTEL (Z) u SCHREIER (Z)] Das Rätsel der Anomalie nach der physiologisch chemischen Seite kann heute als weitgehend wenn auch noch nicht als vollständig gelöst betrachtet werden

Nicht das gesamte Phenylalanin bzw Tyrosin wird beim Alkaptonuriker als Homogentisinsäure ausgeschieden sondern der Teil der den Weg über die Hydrochinonessigsäure nimmt Daher werden beide Aminosäuren selten quantitativ als Homogentisinsäure beim Alkaptonuriker wiedergefunden Daß an dieser Stelle auch beim Normalen eine gewisse oxydative Schwäche vorliegt zeigte ABDERHALDEN als er auf Verfütterungen von 50 g 1 Tyrosin auch beim Gesunden Homogentisinsäure im Harne fand Es handelt sich also bei der Alkaptonurie anscheinend um ein mindestens teilweises Stehenbleiben des intermediären Aminosäurenabbaus auf einer an und für sich auch normaliter durchlaufenen Zwischenstufe

FELIX u ZORN haben auf S 947 auf Grund von Abbauversuchen von Phenylalanin und Tyrosin mit Leber und Nierenbrei bzw entsprechenden Extrakten noch einen 3 Abbauweg wahrscheinlich gemacht der durch die Formelfolge charakterisiert ist

Daß das l Tyrosin die entscheidende Substanz ist geht vor allem auch aus den wichtigen Untersuchungen von LANYAR (1942) hervor Dieser konnte bei Mäusen durch langdauernde tägliche Gaben von l Tyrosin und l Phenylalanin experimentell eine Alkaptonurie erzeugen während das mit den entsprechenden d Aminosäuren nicht möglich war Sie werden anscheinend auf bisher noch unbekannten Wegen abgebaut Die erst nach wochenlangen Gaben eintretende Alkaptonurie wird von LANYAR wohl mit Recht auf eine Erschöpfung des den normalen Abbau

Familie sind nicht zu erhalten. Z. stellt aber schon seit vielen Jahren nur in sehr lockeren Beziehungen zu seinen nächsten Angehörigen. In seinem 1. Lebensjahre sei angeblich zuerst von seinem eigenartigen braunen Urin die Rede gewesen. Von 1899—1911 mit Unterbrechungen auf Weltreisen im Ausland. Erster typischer Gichtanfall im rechten Großzehengelenk 1903, später häufige Wiederholungen auch in anderen Gelenken. Im Kriege wurde er in Konstant nopel in einem Beobachtungslazarett wegen seines braunen Urins für einen Simulanten gehalten, ohne daß die Natur der Störung aufgeklärt wurde.

Nach dem ersten Weltkriege wieder mehrere große Reisen, 1924 in Mexiko schwere Malaria (durch Salvarsan geheilt). Februar 1930 Bruch der rechten Kniescheibe mit anschließender Operation in Kalkberg bei Berlin. Damals angeblich zum ersten Male Stellung der Diagnose Alkaptonurie. Wegen des langen Liegens Zunahme der Fettleibigkeit und Auftreten von Ödemen. In den letzten Wochen vor der Klinikaufnahme Auftreten von Blut er inseln im Urin ohne Schmerzen, besonders nach alkoholischem Exzesse. Wegen eines akuten Gallenleidens anfalls mit peritonealer Reizung und typischen Beschwerden am Oktober 1930 in die Klinik aufgenommen.

Befund: 90 k_g schwerer 1,63 m großer Mann mit Temperaturen bis 38°. Sehr fettleibig, besonders am Stamm. Deutlicher Ikterus (1,4 mg Bilirubin im Blut). Urin Blute 4,2 m_g %. Herzmaße Mr 5,0 Ml = 11 cm regelmäßig Aktion 140 mm Hg. Leib im ganzen aufgetrieben, starke Muskelspannung rechts. Leber handbreit unter dem Rippenbogen fühlbar, deutliche sehr empfindliche Resistenz in der Gallenblasengegend, Headsche Zone darüber. Milz nicht fühlbar. Im Urin Alb. + (Flockung), Gallenfarbstoffe, Erythro- und Leukocyten sowie granulierte Cylinder. Urinfarbe durch die Summation von Gallenfarbstoffen und Homogentisinsäure schon beim Entleeren schwarzbraun, nach kurzem Stehen nahezu völlige Schwärzfärbung. In den folgenden Tagen Abklingen der Temperatur und der schweren akuten Cholecystitis. Grundumsatz — 17%.

Im ersten Urin 17,3 g N und 7,3 g Homog. $Q = \frac{H \cdot 100}{N} = 43$. Q ot enten zunächst unabhängig von der Art der Ernährung (gemischte Kost, eiweißfreie und eiweißreiche Kost) zwischen 40,0—50,0. Fieber und akute Leberschädigungen bringen darin keine Änderung. Bei Hunger und Unterernährung ohne Kohlenhydrate Absinken auf 16,4. Zulagen von H. S. werden etwa zu 0% verbrannt.

Eine Fermentschwäche für die Spaltung von Homogentisinsäure im Blut konnte nicht festgestellt werden. Bemerkenswert in diesem Falle ist das Zusammentreffen der Alkaptonurie mit zwei anderen Stoffwechselkrankheiten (Gicht und Lebergalleleiden) und die Konstanz des Q, völlig unabhängig von den schweren interkurrenten Krankheiten.

Die Krankheit ist meist angeboren, begünstigt durch Blutsverwandtschaft und vererbt sich, auch Geschwister sind oft recessiv betroffen, wie wir aus zwei weiteren Fällen unserer Beobachtung wissen. Umber (Z) gibt einen charakteristischen Stammbaum, aus dem die Vererbung ersichtlich ist. Von 8 Kindern eines alkaptonurischen Vaters waren 4 nachweislich alkaptonurisch, davon 3 weiblich, während sonst Männer mehr betroffen sind als Frauen.

Die ersten Erscheinungen des Leidens melden sich gewöhnlich schon sehr früh. Das Auftreten von schwarzen oder braunen Flecken an den Windeln alarmiert oft schon die Mutter solcher Säuglinge.

Jahre, ja viele Jahrzehnte hindurch können neben dem charakteristischen Harnbefunde jegliche Beschwerden oder objektiv erkennbare Manifestationen der Krankheit fehlen. Die Homogentisinsäureausscheidungen können nach Umber bis zu 25 g täglich betragen. Diese harmlosen Verlauf eigentümlichkeiten haben viel fach der Alkaptonurie die Bezeichnung einer harmlosen Stoffwechselanomalie nicht einer wirklichen Krankheit eingetragen. Dies mag auch für einen großen Teil der Fälle zutreffen, aber nicht für alle. Die Krankheit kann auch ein sehr ernstes Aussehen gewinnen. Gewisse Körpergewebe bekommen im Laufe der Zeit eine auffallende Affinität zu dem pathologischen Stoffwechselprodukt. Interessanterweise sind es wieder die gleichen Gewebe, in denen sich auch bei der Gicht die Harnsäure ablagert: die Knorpel, die Gelenke und ihre Anhänge. Gross u. Allard zeigten in schönen Versuchen, daß im Gegensatz zu anderen Geweben Knorpel in saurer Lösung von homogentisinsaurem Natrium ziemlich rasch sich schwärzt. Im Gegensatz zur Gicht erkrankt aber oft das ganze Knorpelsystem des Körpers

sogar eine Hemmung des Abbaus bei Zusatz von Alkaptonurikerserum zu normalem Serum Die Wiederholung dieser Versuche mit verbesserter Methodik durch LANYAR u LIEB ließ allerdings keine sicheren Differenzen zwischen normalem und alkaptonurischem Serum erkennen auch konnte ein farbloses Oxydationsprodukt der Homogentisinsaure (Oxyalkapton von KATSCH u STERN) nicht nachgewiesen werden Nach diesen widersprechenden Untersuchungen muß also die Frage von auch im Blutserum sich vorfindenden Fermenteigentumlichkeiten in suspenso bleiben Der Nachweis der Homogentisinsaure im Blut ist KATSCH u METZ geglückt

Zahlreiche Untersucher [vor allem ABDERHALDEN u Mitarb LANGSTEIN u MEYER NEUBAUER FALTA MITTELBACH KATSCH u a Lit bei LICHTWITZ (Z) THANNHAUSER (Z) u OETTEL (Z)] haben sich bemuht durch quantitative Stoffwechselversuche die Faktoren kennen zu lernen die auf die Große der Homogentisinsaureausscheidung von Einfluß sind Dabei zeigte sich wie es von vornherein zu erwarten war eine starke Abhangigkeit von dem Eiweißumsatz wobei es gleichgultig ist ob Nahrungs oder Korpereiweiß zerfallt Eine stets konstante Beziehung zwischen Homogentisinsaure und N Gehalt des Harns ließ sich aber nicht aufdecken Zum Teil hing das naturlich mit dem wechselnden Gehalt der verfutterten Eiweißkorper an aromatischen Aminosauren zusammen (FALTA) Ganz aus dem Rahmen fielen jedoch die Versuche im Hungerzustand Schon MITTELBACH fand im Hunger unverhaltnismaßig niedrige Werte der Homogentisinsaureausscheidung bei kohlenhydratarmer Kost sah MATEJKA sie ganz verschwinden In den interessanten Beobachtungen von KATSCH an einem alkaptonurischen Kinde war das gleiche der Fall Hier bestanden unverkennbare Beziehungen zur Ketonurie Mit zunehmender Acetonausscheidung sank die H—S Abgabe ab bis zum Verschwinden Da die Ketonkorperbildung im wesentlichen von der Hohe des Kohlenhydratumsatzes beherrscht wird so steht wenigstens beim Kinde das allerdings besonders leicht zur Ketonurie neigt die Alkaptonurie im Hunger und bei kohlenhydratfreier Kost in weit starkerer Abhangigkeit von der Intensitat des Kohlenhydratumsatzes wie der Eiweißverbrennungen Dabei laßt sich schwer entscheiden ob die verminderte Kohlenhydratverbrennung oder die vermehrte Ketonkorperbildung der entscheidende Faktor ist Wodurch es in diesen Fallen zur Sistierung der Homogentisinsaurebildung kommt ist vorlaufig noch unaufgeklart Gerade im Hinblick auf gewisse Formelbilder von FROMHERZ u HERMANNS liegt die Annahme am nachsten daß durch die Acetonkorperbildung der Abbau der aromatischen Aminosauren in steigendem Maße auf dem Wege uber die Dioxyphenylessigsaure erfolgt Ob dabei chemische Gleichgewichte eine entscheidende Rolle spielen wie LICHTWITZ (Z) meint ist schwer zu entscheiden Am Ende der Reihe stehen aber sicher Acetessigsaure CO_2 und vielleicht Ameisensaure Beim Erwachsenen bleibt nach den Beobachtungen von LIEB das Absinken der Homogentisinsaureausscheidung im Hunger aus In dem von uns untersuchten Falle (vgl unten) war die Einwirkung allerdings deutlich wenn auch nicht so stark wie in KATSCHs Fall

β) Klinische Symptomatologie

Die Alkaptonurie ist ein außerordentlich seltenes Leiden BAGNAL konnte bis 1929 nur 126 Falle zusammenstellen A WHITE schatzt 1947 die Zahl auf mindestens 200 Falle

Von 3 eigenen Beobachtungen an unserer Klinik sei die folgende von REINWEIN naher bearbeitete hier kurz geschildert

54jahriger Geograph P Z Starke erbliche Belastung väterlicherseits mit Fettsucht Gicht und Rheumatismus Positive Angaben über das Vorkommen von braunem Urin in seiner

Familie sind nicht zu erhalten Z steht aber schon seit vielen Jahren nur in sehr lockeren Beziehungen zu seinen nächsten Angehörigen In seinem 1[illegible] Lebensjahre sei angeblich zuerst von seinem eigenartigen braunen Urin die Rede gewesen Von 1899—1911 mit Unterbrechungen auf Weltreisen im Ausland Erster typischer Gichtanfall im rechten Großzehengelenk 1903 später häufige Wiederholungen auch in anderen Gelenken Im Kriege wurde er in Konstantinopel in einem Beobachtungslazarett wegen seines braunen Urins für einen Simulanten gehalten ohne daß die Natur der Störung aufgeklärt wurde

Nach dem ersten Weltkriege wieder mehrere große Reisen 19 4 in Mexiko schwere Malaria (durch Salvarsan geheilt) Februar 1930 Bruch der rechten Kniescheibe mit anschließender Operation in Kalkberg bei Berlin Damals angeblich zum ersten Male Stellung der Diagnose Alkaptonurie Wegen des langen Liegens Zunahme der Fettleibigkeit und Auftreten von Ödemen In den letzten Wochen vor der Klinikaufnahme Auftreten von Blutgerinseln im Urin ohne Schmerzen besonders nach alkoholischem Exzesse Wegen eines akuten Gallensteinanfalls mit peritonealer Reizung und typischen Beschwerden am [illegible] Oktober 1930 in die Klinik aufgenommen

Befund 9 kg schwerer 1 63 m großer Mann mit Temperaturen bis 38 ? Sehr fettleibig besonders am Stamm Deutlich ikterisch (1 4 mg Bilirubin im Blut) $\bar{U}$ im Blute = 4 2 mg % Herzmaße Mr = 5 0 Ml — 11 cm regelmäßige Aktion 140 mm Hg Leib im ganzen aufgetrieben starke Rektusspannung rechts Leber handbreit unter dem Rippenbogen fühlbar deutliche sehr empfindliche Resistenz in der Gallenblasengegend HEADsche Zone darüber Milz nicht fühlbar Im Urin Alb + (Flockung) Gallenfarbstoffe Erythro und Leukocyten sowie granulierte Cylinder Urinfarbe durch die Summation von Gallenfarbstoffen und Homogentisinsäure schon beim Entleeren schwarzbraun nach kurzem Stehen nahezu völlige Schwarzfärbung In den folgenden Tagen Abklingen der Temperatur und der schweren akuten Cholecystitis Grundumsatz — 17 %

Im ersten Urin 17 3 g N und 7 ,3 g Homog $Q = \frac{H \quad 100}{N}$ 43 5 Quotienten zunächst unabhängig von der Art der Ernährung (gemischte Kost eiweißfreie und eiweißreiche Kost) zwischen 4 0—52 0 Fieber und akute Leberschädigung bringen darin keine Änderung Bei Hunger und Unterernährung ohne Kohlenhydrate Absinken auf 16 4 Zulagen von H—S werden etwa zu 0% verbrannt

Eine Fermentschwäche für die Spaltung von Homogentisinsäure in Blut konnte nicht festgestellt werden Bemerkenswert in diesem Falle ist das Zusammentreffen der Alkaptonurie mit zwei anderen Stoffwechselkrankheiten (Gicht und Lebergallenleiden) und die Konstanz des Q völlig unabhängig von den schweren interkurrenten Krankheiten

Die Krankheit ist meist angeboren begünstigt durch Blutsverwandtschaft und vererbt sich auch Geschwister sind oft recessiv betroffen wie wir aus zwei weiteren Fällen unserer Beobachtung wissen UMBER (Z) gibt einen charakteristischen Stammbaum aus dem die Vererbung ersichtlich ist Von 8 Kindern eines alkaptonurischen Vaters waren 4 nachweislich alkaptonurisch davon 3 weiblich während sonst Männer mehr betroffen sind als Frauen

Die ersten Erscheinungen des Leidens melden sich gewöhnlich schon sehr früh Das Auftreten von schwarzen oder braunen Flecken an den Windeln alarmiert oft schon die Mutter solcher Säuglinge

Jahre ja viele Jahrzehnte hindurch können außer dem charakteristischen Harnbefunde jegliche Beschwerden oder objektiv erkennbare Manifestationen der Krankheit fehlen Die Homogentisinsäureausscheidungen können nach UMBER bis zu 25 g täglich betragen Diese harmlosen Verlaufseigentümlichkeiten haben vielfach der Alkaptonurie die Bezeichnung einer harmlosen Stoffwechselanomalie nicht einer wirklichen Krankheit eingetragen Dies mag auch für einen großen Teil der Fälle zutreffen aber nicht für alle Die Krankheit kann auch ein sehr ernstes Aussehen gewinnen Gewisse Körpergewebe bekommen im Laufe der Zeit eine auffallende Affinität zu dem pathologischen Stoffwechselprodukt Interessanterweise sind es wieder die gleichen Gewebe in denen sich auch bei der Gicht die Harnsäure ablagert die Knorpel die Gelenke und ihre Anhänge GROSS u ALLARD zeigten in schönen Versuchen daß im Gegensatz zu anderen Geweben Knorpel in saurer Lösung von homogentisinsaurem Natrium ziemlich rasch sich schwärzt Im Gegensatz zur Gicht erkrankt aber oft das ganze Knorpelsystem des Körpers

d) Andere sehr seltene Störungen im Abbau der cyclischen Aminosäuren

Literatur

über Tyrosinose, Phenylketonurie, β-Hydrooxyphenylketonurie u. s. w. Hydrooxyphenyllacticurie

I. Zusammenfassungen

LANG, K.: Erg. inn. Med. N. F. 6 (1955)

SCHREIER, K.: Tyrosinosis u. Oligophrenia phenylpyrurica. Handb. d. inn. Med. 4. Aufl. Bd. VII/2, 862 (1955). — Übersichtsreferat: Die Oligophrenia phenylpyrurica. Dtsch. med. Wschr. 1957, 155

WHITE, A.: Metabolism of phenylalanin and tyrosin in Diseases of metabolism ed. by G. G. DUNCAN 2. ed. S. 139 (1947)

II. Einzelarbeiten

BICKEL, H. and others: Lancet 812 (1953). — BLATHERWICK, N. R.: J. Amer. Med. Assoc. 103, 1933 (1934). — BRUGGER, C.: Schweiz. med. Wschr. 967 (1943).

DANN, M., E. MARPLES and S. Z. LEVINE: J. Clin. Invest. ? 87 (1943).

FÖLLING, A.: Z. physiol. Chem. 227, 169 (1934).

HORNER, F. A. and C. W. STREAMER: J. Amer. Med. Assoc. 161, 1628 (1956).

JERVIS, G. A. and others: Arch. of Neur. 38, 944 (1937). — J. of Biol. Chem. 126, 305 (1938); 134, 105 (1940); 169, 651 (1947). Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. 8? 514 (1953) and Assoc. f. Res. in nerv. and ment. Dis. 33, 259 (1954).

LANG, K.: Z. Kinderheilk. 75, 132 (1954). — LANG, K. and C. P. BERG: J. of Biol. Chem. 214, 699 (1955). — LEVINE, S. Z., H. H. GORDON and E. MARLES: J. Clin. Invest. 20, 199 u. 209 (1941).

MEDES, G.: Biochemic. J. 26, 917 (1932).

PENROSE, L. S.: Lancet 23 (1935).

SEALOCK, R. P. and H. E. SILBERSTEIN: Science (Lancaster Pa.) 90, 517 (1939). — J. of Biol. Chem. 135, 251 (1940). — SEALOCK, P. R., J. D. PERKINSON and D. H. BASINSKI: J. of Biol. Chem. 140, 153 (1941).

WOLF, H.: Die Medizinische 1956, 883. — WOOLF, L. J. and others: Brit. Med. J. 57 (1955).

3. Die Cystinurie, Diaminurie, Aminosurie und Cystinspeicherkrankheit

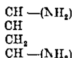
(Aminosäurendiathese [RENANDER], Aminoacidurie, Aminosäurendiabetes [FANCONI], Cystinosis [FREUDENBERG])

Die sog. Cystinurie ist vom pathologisch-chemischen Standpunkte aus betrachtet vielleicht die schwerste und vielseitigste Störung des Aminosäurenstoffwechsels, die es gibt, für den klinischen Betrachter in vielen Beziehungen die leichteste. Das nähere Studium hat nämlich gezeigt, daß in einem großen Teil der Fälle die Anomalie nicht auf die Aminosäure Cystin beschränkt bleibt, sondern in verschieden starker Weise auch auf andere Aminosäuren und Amine übergreifen kann. RENANDER hat die hier vorliegenden Abbaustörungen unter dem übergeordneten Begriff Aminosäurendiathese zusammengefaßt. FANCONI prägte die Ausdrücke Aminoacidurie und Aminosäurendiabetes. LICHTWITZ (Z) und ihm sich anschließend THANNHAUSER (Z) unterscheiden zweckmäßig folgende Gruppen:

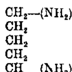
1. Fälle reiner Cystinurie
2. Fälle von Cystinurie und Diaminurie
   a) Fälle von Cystinurie und alimentärer Diaminurie
   b) Fälle von Cystinurie und spontaner Diaminurie
3. Fälle von Cystinurie und Aminosurie
   a) Fälle von Cystinurie und alimentärer Aminosurie
   b) Fälle von Cystinurie und spontaner Aminosurie
4. Fälle von Kombinationen mit 2 und 3

Dazu kommt die von ABDERHALDEN 1903 entdeckte Cystinspeicherkrankheit.

Eine isolierte Diaminurie gibt es anscheinend nicht ebensowenig eine isolierte Aminosurie als selbstandige Krankheit mit Ausnahme der oben genannten Storungen Symptomatische Aminosurie findet sich bei schwersten Lebererkrankungen (akute gelbe Leberatrophie) Bei der Diaminurie handelt es sich um die Ausscheidung des aus dem Arginin stammenden Putrescins mit der Formel



und des aus dem Lysin stammenden Kadaverins mit der Formel



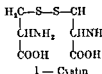
Auch die entsprechenden Aminosauren Arginin (HOPPE SEYLER jr) und Lysin (ACKERMANN u KUTSCHER) sind im Cystinurikerharn gefunden worden außer dem Leucin und Tyrosin (MOREIGNE ABDERHALDEN u SCHITTENHELM E FISCHER SUZUKI) Asparaginsaure (LOEWY u NEUBERG) sowie Tryptophan (GARROD u HURTHLEY)

Die Kenntnis der außerordentlich seltenen Cystinurie geht bis auf WOLLASTON (1810) zuruck Dieser englische Arzt fand bei einem Kranken eine eigentumliche Steinbildung im Harne die schon bei makroskopischer Betrachtung von den gewohnlichen Harnsteinen unterschieden werden konnte Wesen und Entstehung blieben jedoch fast ein Jahrhundert lang unbekannt bis MOERNER (1899) und EMBDEN (1901) das Cystin als Baustein des Eiweißmoleküls feststellten

a) Stoffwechselpathologie

Die Aufklarung des Wesens der Cystinurie verdanken wir vor allem MOERNER EMBDEN NEUBERG FRIEDMANN ABDERHALDEN u SCHITTENHELM ACKERMANN u KUTSCHER u a [Lit bei LICHTWITZ (Z) THANNHAUSER (Z) H OETTEL (Z) u K SCHREIER (Z)] (19₀₀)

Die Cystinurie mit und ohne Steinbildung ist charakterisiert durch eine abnorm hohe Ausscheidung der schwefelhaltigen Aminosaure Cystin mit der Formel



l — Cystin

Es ist moglich daß diese Aminosaure in zwei verschiedenen isomeren Verbindungen vorkommt Vor allem von FRIEDMANN u NEUBERG ist ein Protein und ein Steincystin unterschieden worden da einzelne Cystinuriker bei oraler Darreichung zwar das Steincystin verbrennen konne nicht aber das Proteincystin Jedenfalls verhalt sich das freie Cystin oft anders als das im Eiweißmolekul gebundene Normalerweise wird sowohl das endogene wie das exogene Cystin aufgespalten indem der Schwefel oxydiert (als SO_4) im Harne au geschieden wird und zwar zu etwa $^2/_3$ als Sulfat zu $^1/_3$ gepaart mit organischen Substanzen als Ätherschwefelsaure ein kleiner Teil auch als Neutralschwefel Der Abspaltung des Schwefels muß aber die Aufspaltung der Diaminosaure vorau gehen Diese kann

sich in zweifacher Weise vollziehen erstens durch Reduktion zweitens durch Oxydation Durch H_2 Anlagerung zerfallt das Cystin in zwei Molekule Cystein nach der Formel

$$\begin{array}{lcl} (+H) & & (+H) \\ CH_2S & - | - & SCH_2 & & CH_2SH \\ CHNH_2 & | & CHNH_2 & = 2 & CHNH_2 \\ COOH & & COOH & & COOH \end{array}$$

Cystin Cystein

Die oxydative Aufspaltung die FRIEDMANN zuerst im Reagensglas ausfuhrte trennt gleichfalls die beiden Sauregruppen und fuhrt zur Cysteinsaure

$$\begin{array}{l} CH_2SO_2OH \\ | \\ CHNH_2 \\ | \\ COOH \end{array}$$

Cysteinsäure

Diese Substanz steht in nachster Beziehung zu dem wichtigen Gallenbestandteil Taurin (VON BERGMANN) das zusammen mit der Cholsaure die Taurocholsaure bildet Schon beim Erhitzen in waßriger Losung unter Druck tritt CO aus und es bleibt das Taurin

$$\begin{array}{ll} CH_2 & SO_3H \\ | & \\ CH_2 & NH_2 \end{array}$$

Nach LENHARTZ ist es allerdings unwahrscheinlich daß der Organismus bei der Umwandlung des Cystins bzw Cysteins in Taurin oder Taurocholsaure diesen einfachen chemischen Weg beschreitet Er nimmt vielmehr an daß die Cholsaure mit dem Cystein eine Saureamidbildung eingeht und so die Abspaltung der Aminogruppe verhindert Dann erst soll der Cysteinrest in den Taurinrest ubergehen und durch Decarboxylierung und Oxydation der Sulfhydrylschwefel zur Sulfosaure werden

Ob der Organismus den reduktiven oder den oxydativen Abbau bevorzugt ist noch unbekannt Sicher ist beim Cystinuriker der Weg uber das Taurin nicht verlegt Verfutterung von Cystin und Cholsaure erhoht die Taurocholsaurebildung (G VON BERGMANN) WOLF u SHAFFER sowie EPPINGER fanden in der Galle von Cystinurikern eine normale Taurocholsauremenge und einen normalen Quotienten N S Das gleiche gilt fur die Verabfolgung der dem Cystin nahestehenden Aminosaure Methionin (VIRTUE) eine d Amino γ methylthiobuttersaure mit der Formel

$$\begin{array}{l} \quad\;\; COOH \\ \quad\;\; | \\ HN_2-C-H \\ \quad\;\; | \\ \quad\;\; CH_2 \\ \quad\;\; | \\ \quad\;\; CH_2 \\ \quad\;\; | \\ \quad\;\; S \\ \quad\;\; | \\ \quad\;\; CH_3 \end{array}$$

l — Methionin

Das Schicksal des Restes nach Abspaltung des Schwefels ist noch weitgehend unbekannt FROMAGEOT fand Alanin Endprodukte sind jedenfalls Kohlensäure und Wasser

Man hat versucht durch *Belastungen* tiefer in den Cystinstoffwechsel einzudringen Die Ergebnisse waren widerspruchsvoll Während verfuttertes Cystin nach den Untersuchungen von LOEWY u NEUBERG im Harn wiedererscheint sehen HESS u SULLIVAN nach Belastungen mit 4—10 g Methionin in der Regel keine Steigerungen der Cystinausfuhr Immerhin war sie in einzelnen Fallen auch bei ihnen vorhanden

Man hat daraus auf verschiedene Formen der Cystinkrankheit geschlossen [OETTEL (Z)] Alle fuhren zur Cystein aure Bei der einen ist der Abbau des Cystins ganz oder fast ganz intakt das Cystin wird aber vermehrt in Cystein verwandelt bei der anderen hat die Desaminierung gelitten was in der geringen Sulfatausscheidung in die Erscheinung tritt Verfuttert man langere Zeit Cystein Homocystin das nachst hohere Homologon des Cystins Homocystein Methionin oder *Glutathion* das Tripeptid aus Glutaminsaure Cystein und Glykokoll so erscheinen diese Korper bei langdauernder Cystinamie als Extracystin im Harn (BRAND MEYER CAHILL u BLOCK u a wahrend Glutaminsaure und Glykokoll die Cystinausscheidung nach ANDREWS u RANDALL nicht vermehren Um manche Widerspruche zu klaren nehmen BRAND CAHILL u BLOCK an daß Sulfhydryl und Disulfidstoffwechsel zum Teil ihre eigenen Wege gehen Trotzdem kann kein Zweifel bestehen daß aus Cystin Cystein entsteht Das geht u a auch daraus hervor daß *Cystin beim Hund* auch zur *Entgiftung* toxischer Substanzen benutzt wird (JAFFÉ u BAUMANN sowie PREUSSE) wobei Cysteinverbindungen wie Bromphenylcystein Bromphenylmercaptursaure usw entstehen In dem gleichen Sinne sprechen die Befunde von LEWIS u GUITY die bei Kaninchen bei oraler Zufuhr von Phenyluraminocystin im Harn Phenyluraminocystein fanden

Wie gestaltet sich nun die Cystinausscheidung bei der Belastung mit großen Mengen von Cystin bzw Methionin haltigem Eiweiß? Man sollte erwarten daß die Resultate *hier nicht wesentlich anders sind als bei der Verfutterung der* isolierten Aminosauren da wir doch annehmen mussen daß diese bei Eiweißzufuhr im Darm bereits in Freiheit gesetzt werden Die Untersuchungen von BRAND CAHILL u MEYER sowie ROBSON haben ergeben daß erst uberreiche Eiweißmengen zu einer Extracystinamie und Extracystinurie beim Cystinuriker fuhren und auch das nicht in allen Fallen Vergleicht man aber die Ausscheidung bei Futterung der freien Aminosauren mit dem Verhalten der entsprechenden Menge Aminosauren im Eiweiß so ergeben sich nach BRAND BLOCK u Mitarb keine sicheren Unterschiede Anders verhalt sich vielleicht die endogene Cystinquote d h die Cystinmenge die beim Abbau des Korpereiweißes ohne jede Zufuhr von außen entsteht Wie MEDES (1936) zeigte ist Cystin in kleinen Mengen in jedem Harn normaler Menschen vorhanden Charakteristisch fur die Cystinurie ist daß diese Mengen bei den Kranken von einigen mg (0 62 mg %) auf 1—2 g pro die ansteigen und auch bei vollstandigem Eiweißentzug enorm vermehrt sind

THANNHAUSER sieht das Wesen der Cystinurie nicht so sehr in der Unfahigkeit die Disulfidbindung zu sprengen als in dem Unvermogen der Desaminierung wobei leicht eine Ruckverwandlung des bereits entstandenen Cysteins in Cystin eintritt Diese Auffassung hat sehr viel fur sich denn sie erklart nicht nur die verschiedentlich gefundene Cystinausscheidung bei Belastung des Cystinurikers mit Cystein sondern sie erklart vor allem die auch auf anderen Gebieten oft in die Erscheinung tretende allgemeine Desaminierungsschwache (Diaminurie Aminosurie (vgl S 966) Wie und wodurch allerdings dies partielle Versagen zu tande kommt das ist wie bei allen angeborenen konstitutionellen Erkrankungen vorlaufig und

fand Cystin und Tyrosin im Knochenmark. F. LINNEWEH und E. HELLNER konnten Ablagerungen auch röntgenographisch nachweisen. VAN DER ZIJL u. HESLINGA sahen Cystinurie bei cerebraler Lähmung infolge infantiler spastischer Bulbärparalyse.

Die *Prognose der angeborenen Cystinurie selbst in ihrer schwersten Form* ist im allgemeinen gut; nur in den seltenen Fällen mit großen Steinen können sich Komplikationen einstellen, die das Leben ernstlich bedrohen, wie eine Pyelonephritis, Sepsis usw. Auf der anderern Seite trotzt das Leiden, wenn man diesen Namen gebrauchen will, jeder Therapie. Ein ausgeheilter Fall ist bisher nicht beschrieben.

Die *Behandlungsversuche* basieren naturgemäß auf den theoretischen Untersuchungen, die zur Aufdeckung des Wesens der Erkrankung geführt haben. Die *einzige kausale Therapie, die Fermentschwäche für den Abbau des Cystins* und anderer Aminosäuren zu beseitigen, scheitert an unserer Unfähigkeit, solch angeborene Zellanomalien irgendwie zu beeinflussen. Die leitenden Gesichtspunkte für die Behandlung können daher nur die Schonung der functio laesa und das Verhindern von Steinbildungen sein. In ersterer Beziehung kommt vor allem eine erhebliche Einschränkung der Cystinzufuhr von außen, d. h. des Nahrungseiweißes in Betracht. Wie JACOBY u. KLEMPERER u. a. zeigten, gelingt es auf diese Weise, die Cystinausscheidung fast bis auf die endogene Quote herabzudrücken. *Diese liegt nach den Untersuchungen (vgl. z. B. MISAWA) bei etwa 30—40 mg pro* Tag. Für längere Zeit ist aber eine erhebliche Einschränkung der Eiweißzufuhr nicht durchführbar, am wenigsten bei einem wachsenden Organismus. Die Schädigungen des Organismus durch eine solche unzweckmäßige Ernährung würden viel größer sein als die durch die Cystinurie selbst befürchteten. Man wird sich daher in der Regel mit einer mäßigen Herabsetzung der Eiweißration auf etwa 0,5—1 g pro Kilogramm Gewicht begnügen.

Die Verhinderung der Steinbildung gelingt am besten durch reichhaltige *Flüssigkeitsmengen und Alkalizufuhr, da die Löslichkeit des Cystins im alkalischen* Milieu erheblich wächst. Bei derartigen Versuchen konnten JACOBY u. KLEMPERER die interessante Feststellung machen, daß unter Wirkung mäßiger Mengen von Natr. bicarb. (6—10 g täglich) nicht nur der Niederschlag verschwand, *sondern* auch die Cystinausscheidung im ganzen. Allerdings handelte es sich um einen recht leichten Fall. Ähnliches sah ROSENFELD. Weitere Beobachtungen wären dringend wünschenswert, da sich hier vielleicht der erfolgreichste Weg zur Bekämpfung der Störung zeigt. Allerdings ist zu bemerken, daß ein Kranker von UMBER (Z) bei fast dauernd alkalischem Harne stets Cystinkonkremente ausschied. Schließlich sei noch erwähnt, daß auch die Beobachtung v. BERGMANNS, der bei vermehrter Zufuhr von Cystin und Cholsäure gesteigerte Taurinbildung beim Gallenfistel*hunde sah, zum Ausgangspunkt therapeutischer Bestrebungen* gemacht wurde. So versuchten SIMON u. CAMPBELL durch Cholsäurezufuhr die Cystinausscheidung im Harne herabzusetzen. Wesentliche Erfolge sind dabei aber nicht erzielt worden.

Ein Mittel, die Desaminierungsvorgänge im Organismus zu *steigern*, kennen wir bisher nicht. Da die Leber bei der Cystinurie sicher eine große Rolle spielt, empfiehlt H. OETTEL (Z) Besserung der Leberfunktion, vor allem des Glykogenansatzes durch geeignete Nebennierenrindenpräparate (Desoxycorticosteron). Vitamine der B-Gruppe und Leberextrakte. Weder er noch andere haben darüber Erfahrungen, ob sich damit eine wesentliche Beeinflussung der Cystinausscheidung erreichen läßt. Im übrigen käme eine solche Therapie für die Dauer auch nicht in Betracht. Das gleiche gilt für eine Harnstoff-Padutin- oder Acetylcholintherapie, die OETTEL *(Z) aus theoretischen Erwägungen heraus empfiehlt*, ohne sie selbst angewandt zu haben.

Eine besonders seltene Sonderform der an sich schon sehr seltenen Cystindiathese ist die *Cystinspeicherkrankheit* ABDERHALDEN beschrieb 1903 den ersten Fall und bis 1949 konnte FREUDENBERG aus der Weltliteratur nur 14 Fälle zusammenstellen Ihnen fügte LINNEWEH kürzlich (1951) noch einen weiteren hinzu Sie kommt nur bei Kindern vor

Das klinische Bild weicht in vieler Beziehung sehr wesentlich von dem der Cystinurie ab Während diese ein im ganzen sehr harmloses Leiden darstellt geht die oft schon im Säuglingsalter einsetzende Cystinspeicherkrankheit mit schweren Entwicklungsstörungen Niereninsuffizienz renaler Rachitis und Minderwuchs einher und führt immer mehr oder weniger rasch zum Tode meist an interkurrenten Infekten oder Urämie Auch sie ist ausgesprochen erblich So waren in der Beobachtung von LINNEWEH bei einem 7½jährigen Jungen 2 ältere Geschwister im Alter von etwa 8 Jahren diesem Leiden bereits erlegen PACHE hat einen anderen Teil dieser Familie schon früher beschrieben Nierenerscheinungen auch ohne Cystinurie treten oft schon sehr frühzeitig auf meist in Gestalt einer hochgradigen Polyurie Häufig lassen sich dann Cystinkristalle in Sternalpunktaten Cornea und Conjunctiva nachweisen

Zur Nierensteinbildung kommt es in der Regel nicht Im Harn findet man die gleichen Aminosubstanzen (bis zu 14 Aminosäuren) wie im Cystinurikerharn wenn auch papierchromatographisch sich gewisse qualitative Unterschiede feststellen lassen (LINNEWEH)

Die entscheidende Frage ist warum die Speicherkrankheit so viel deletärer verläuft als die gewöhnliche Cystinurie Von maßgebender Bedeutung ist wohl hier nach BEUMER die sekundär erkrankte Niere Cystin bei jungen Tieren verabreicht wirkt nephrotisch (BEUMER) FREUDENBERG sieht im Alter der Kinder den entscheidenden Faktor Je früher die Diathese zum Ausbruch kommt um so deletärer wirkt sie sich aus

LINNEWEH nimmt bei der Speicherkrankheit eine quantitative Steigerung der Cystinproduktion gegenüber der einfachen Cystindiathese an Die Produktion ist im ersteren Falle so groß daß die Nieren nicht mehr in der Lage sind das im Übermaß gebildete Cystin zur Ausscheidung zu bringen so daß es im reticulo endothelialen Gewebe gespeichert wird und schließlich auch die Nieren zum Versagen bringt Dabei steigt merkwürdigerweise die Blutkonzentration des Cystins ebenso wie bei der einfachen Cystinurie nicht an was LINNEWEH mit der Schwerlöslichkeit dieser Aminosäure zu erklären versucht Die Annahme einer Fehlleistung des speichernden Systems wird von LINNEWEH angesichts der auch bei der Speicherkrankheit elektrophoretisch normalen Bluteiweißverhältnisse abgelehnt

Sehr merkwürdig und wohl bisher einzigartig ist eine Beobachtung von H J BURGSTEDT u P MARX (1956) in der eine Cystinspeicherkrankheit bei einem 11½jährigen Mädchen mit Diabetes (Glykosurie) Dysproteinämie Parahämophiliesyndrom und Afibrinogenämie sich kombiniert fand

Eine wirksame Therapie der Cystinspeicherkrankheit gibt es bisher nicht

Literatur

über Cystinurie Diaminurie Aminosurie und Cystinspeicherkrankheit

1 Neuere zusammenfassende Darstellungen (Z)

LICHTWITZ L. Cystinurie in Hdb d inn Med 2 Aufl 4 967 (19 6)
MASON S Cystinuria in Diseases of metabolism ed by G G DUNCAN ed S 606 (1947)
OETTEL, H J Cystinurie Diaminurie und Aminosurie in Hdb d inn Med 3 Aufl VI/2 S 1030 (1944)
PICHTER, P F Cystinurie Neue dtsch Klinik 2 385 (19 3)
SCHREIER, K. Die Cystinurie Hdb d inn. Med 4 Aufl Bd VII/2 S 866 (195)

Thannhauser S J Cystinurie in seinem Lehrbuch des Stoffwechsels u d Stoffwechselkrankheiten S 111 München Bergmann 1929
Umber F Cystinurie und Diaminurie in Ernährung und Stoffwechselkrankheiten 3 Aufl S 516 Berlin und Wien Urban & Schwarzenberg 1925
White A Cystinuria in Diseases of metabolism ed by G G Duncan 2 ed S 86 (1947)

2 Einzelarbeiten

Abderhalden E Z physiol Chem 38 557 (1903) — Abderhalden E u A Schittenhelm Z physiol Chem 45 468 (1905) — Andrews and Randall J Clin Invest 14 517 (1935) — Ackermann D u F Kutscher Z Biol 57 355 (1911/12)
Bergmann G v Hofm Beitr 4 192 (1904) — Beumer H u Mitarb Klin Wschr 193 8 und 18 — Brand E Cahill and Block J of Biol Chem 110 399 (1930) 119 681 (1937) — Brand Cahill and Meyer Proc Soc exper Biol a Med 31 348 349 (1933) — Brand E and K J Block J of Biol Chem 119 669 (1937) — Burgstedt H J u R Marx Klin Wschr 1936 31
Dent C E and others J clin Invest 33 1210 1216 (1954)
Ebstein W Dtsch Arch klin Med 23 138 (1878) — Eppinger H Arch exper Path u. Pharmakol 97 51 (1923) — Embden Z physiol Chem 32 94 (1901)
Fanconi G Helvet paediatr Acta 1 183 (1946) — Fanconi G u Bickel Helvet paediatr Acta 4 359 (1949) — Fischer u Suzuki Z physiol Chem 45 405 (1905) —
Freudenberg E Adv Pediatr 1949 Ann paediatr (Basel) 182 85 (1954) — Friedmann E Hofm Beitr 31 (1903) — Fromageot C r Acad Sci (Paris) 209 1019 (1939)
Garrod and Hurtley J of Physiol 34 217 (1906)
Hanhart E Erbpathologie des Stoffwechsels in Hdb d Erbbiol Bd IV/2 (1940) — Hess W C and Sullivan J of Biol Chem 110 60 (1941) — Hoppe Seyler jr F A Z Dtschr Arch klin Med 154 93 (1927)
Jacobi M Berl Klin Wschr 1920 — Jacobi u Klemperer Ther Gegenw 1914 101
Jaffé u Baumann zit bei Oettel (Z S 1032)
Lenhartz E Chemische Physiologie 8 Aufl S 381 Berlin und Heidelberg Springer 1948 — Lenhartz Meyer Microsc u Chem am Krankenbett 10 Aufl S 380 (Abb 171) Berlin Springer 1922 — Lewis and G Mc Guity J of Biol Chem 53 349 (1922) —
Lignac G O E Krankheitsforsch 2 43 (1925) — Münch med Wschr 1937 821 —
Linneweh F Klin Wschr 1951 633 u E Hellner Klin Wschr 1953 249 — Loewy A u C Neuberg Z physiol Chem 41 472 (1905)
Medes Biochemic J 31 1330 (1937) 33 1559 (1939) — Meyer E Z klin Med 116 119 (1933) — Misawa Jap J Med Soc Transact 1 193 (1927) — Moerner Th zit bei I F Richter (Z) — Moerner K A H Z physiol Chem 18 602 (1899) 34 2067 (1901) 42 349 (1904) — Moreigne Arch méd 11 254 (1899) — Müller A Wien med. Wschr 1911 37 und 38
Neuberg C Z physiol Chem 44 472 (1905)
Pache Z Kinderheilk 6 1 (1940) — Preusse zit bei Oettel (Z S 1032)
Renander Acta radiol (Stockh) 18 807 (1937) — Robson zit bei H Oettel (Z) S 1033 — Rosenfeld Cystinurie Erg d Physiol 18 118 (19320)
Simon F Ch u Campbell Hofm Beitr 5 401 (1904)
Thin R Edingb Med J 36 490 (1929)
Virtue J of Biol Chem 119 679 (1937) 127 431 (1939) 128 665 (1939)
Wollaston Philosophic Trans Roy Soc Lond 227 (1810) — Wolf Ch and Shaffer J of Biol Chem 4 439 (1908)
Zijl v d u Heslinga Nederl Tijdschr Genesk 1940 2120

4 Die Porphyrinopathien

Wenn diese Gruppe von Krankheiten benannt nach der Purpurfarbe (πορφυρος = purpurn) der in ihren Urinen enthaltenen Porphyrine im Rahmen der Störungen des Eiweißstoffwechsels abgehandelt wird so ist das streng genommen nicht richtig Zwar ist das Hämoglobin ein Eiweißkörper der aus einem Albumin und einer prosthetischen Gruppe dem Hämin besteht aber die Anomalien betreffen nicht die Eiweißkomponente sondern das Hämin ein Porphyrinderivat und dieses besteht nicht aus Aminosäuren sondern aus Pyrrolringen Auf der anderen Seite wissen wir allerdings heute durch später noch zu erwähnende Isotopenuntersuchungen besonders von Shemin Rittenberg u Mitarb daß die Porphyrine

aus Aminosauren besonders Glykokoll aktivem Succinat (Succinyl Co A) und δ Aminolavulinsaure synthetisiert werden [Zusammenfassendes daruber in dem internationalen Symposium der Ciba Foundation London Felmar 1955 und dem Bericht daruber von W Stich Dtsch med W chr 1192 (1955)]

a) Chemie und Stoffwechsel der Porphyrine

Wenn hinsichtlich der chemischen Zusammensetzung der Bildung der Umwandlungen und physiologischen Bedeutung dieser Korpergruppe noch viele Fragen offen sind so stehen wir heute vor allem dank der klassischen Untersuchungen von H Fischer u Mitarb (Z) auf einem unvergleichlich viel festeren und breiteren Fundament unserer Kenntnisse als vor seinen Arbeiten

α) Chemie des Hamoglobins und der Porphyrine

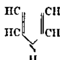
Das Hamoglobin des Menschen und der Tiere besteht zu etwa 96% aus einem Eiweißkorper und zu hochstens 4% aus der prosthetischen Gruppe dem Ham einem Tetrapyrrol das Eisen enthalt Das Molekulargewicht ist rund 68000 Aus einem Eisengehalt von 0 336% laßt sich ein Molekulargewicht von 16700 errechnen so daß man annehmen muß daß das Hamoglobin aus 4 gleichgebauten Grundkorpern mit je 1 Molekul Eiweiß und 1 Molekul Ham besteht [Lenhartz (Z) Felix (Z)] Kristallaufnahmen mit Rontgenstrahlen ergeben daß die 4 Hame in einer Ebene liegen (Williams Mason u Mitarb)

Ähnlich wie bei den Nucleoproteiden ist auch uber die Natur und Zusammensetzung des Globins relativ wenig bekannt Man weiß daß es sich um ein Albumin handelt und nicht etwa um ein Globulin wofur der Name sprechen konnte Entsprechend der Albuminnatur enthalt es kein Glykokoll Nach neueren amerikanischen Untersuchungen [Lit bei Haurowitz (Z_{II})] entfallen beim menschlichen Hb auf 1 Fe Atom 32—35 Molekule Histidin 14—16 Molekule Arginin 2 2 bis 3 2 Molekule Cystein (mit Cystin) und 3 2—5 3 Molekule Methionin Die Struktur scheint bei den einzelnen Tierarten different zu sein So enthalt das menschliche Hb im Gegensatz zum Hunde kein Isoleucin Auch bestehen Unterschiede zwischen Neugeborenen und Erwachsenen Globin (Huff Snell u a) Lang fand unter krankhaften Bedingungen auch Änderungen im Gehalt an den einzelnen Aminosaurenbausteinen

Die *Synthese* geschieht im Knochenmark wahrscheinlich aus den Serumeiweißkorpern denn bei Serumhypoproteinamie wie wir sie so haufig in den Hungerjahren erlebten kommt es fast stets zu proteinopenischen Anamien

Durch Behandlung mit verdunnter Salzsaure wird das Eiweiß von seiner prosthetischen Gruppe abgetrennt Diese besteht aus dem salzsauren Hamin jetzt Ham genannt Hoppe Seyler entdeckte es zuerst 1871 und belegte es mit den Namen Hamatoporphyrin Dies Ham ist nach den klassischen Untersuchungen von Nencki Küster Willstadter und vor allem Hans Fischer [Zusammenf u Lit bei H Fischer u H Orth (Z) (1937 u 1944) A Vanotti (Z) (1931) und Zeile (Z) (1948) u a Vanotti (1955)] ein Porphinderivat

Die Porphine sind Tetrapyrrole die durch 4 Methinbrucken (—CH=) verklammert sind Die Grundsubstanz das Pyrrol hat die Formel



einschlägt. Wie Versuche mit isotopen N^{15} von RITTENBERG, SHEMIN u. Mitarb. ergeben, werden die Pyrrolringe aus Glykokoll, Succinyl-Co-A und α-Aminolävulinsäure gebildet, wahrscheinlich durch Kondensation mit Acetaten oder Essigsäurederivaten oder Bernsteinsäure (SHEMIN u. RITTENBERG, BLOCH u. RITTENBERG, REMINGTON), ähnlich wie es auch in vitro möglich ist (WILLIAMS). Untersuchungen von ALTMAN u. Mitarb. sowie GRINSTEIN u. Mitarb. mit Glykokoll, das radioaktiven Kohlenstoff (C_{14}) enthielt, zeigten, daß das α-C-Atom, nicht aber das C-Atom der Carboxylgruppe in das Protoporphyrinmolekül einverleibt wird. Ein Teil geht auch in das Eiweiß über.

Die Synthesen erfolgen in den kernhaltigen roten Blutkörperchen, bei Sichelzellenanämien in den Sichelzellen (LONDON, SHEMIN u. RITTENBERG). Die Häminsynthese erfolgt wahrscheinlich in den Normoblasten, die auch einen hohen Protoporphyringehalt aufweisen. [Näheres bei DUESBERG (ZII).] Parenteral zugeführte Porphyrine können merkwürdigerweise vom Organismus nicht verwertet werden (CLARK u. BRUNSWIG).

Folgende Tabelle von THANNHAUSER (Z. S. 519) bringt eine Zusammenstellung der wichtigsten Porphyrine mit ihren Summenformeln.

Tabelle 115. *Die wichtigsten Porphyrine (nach THANNHAUSER)*

Hämin	C_{34}	H_{30}	N_4	O_4	FeCl
Protoporphyrin, Ooporphyrin, Kämmerers Porphyrin	C_{34}	H_{32}	N_4	O_4	
Hämatoporphyrin	C_{34}	H_{38}	N_4	O_6	
Mesoporphyrin	C_{34}	H_{38}	N_4	O_4	
Porphyrinogen	C_{34}	H_{44}	N_4	O_4	
Ätioporphyrin	C_{32}	H_{38}	N_4		
Uroporphyrin	C_{3}	H_{38}	$N_4 + 8\,CO_2$		
Koproporphyrin	C_{32}	H_{38}	$N_4 + 4\,CO_2$		
Mesoporphyrin[1]	C_{32}	H_{38}	$N_4 + 2\,CO_2$[1]		
Deuteroporphyrin	C_{30}	H_{30}	N_4	O_4	

Die Porphyrine kommen überall in der pflanzlichen und tierischen Welt vor, selbst in Kohle und Erdölen als kleine Beimengungen, vor allem auch in Bakterien, Hefezellen usw.

Sämtliche Porphyrine fluorescieren rot.

β) Der Porphyrinumsatz

Ähnlich wie bei der Harnsäure läßt sich auch bei den Porphyrinen ein exogener und ein endogener Umsatz unterscheiden, denn auch bei vollkommen porphyrinfreier Nahrung werden Porphyrine im Kot und Harn ausgeschieden.

Porphyrinhaltige Nahrungsmittel sind vor allem sämtliche Chlorophyll haltige Pflanzen, da auch das Chlorophyll ein Porphyrin ist, das sich vom Häm im wesentlichen dadurch unterscheidet, daß an die Stelle des Eisens im Porphyrring Magnesium tritt; ferner alle Blut enthaltenden Organe, insbesondere das Fleisch, das noch zusätzlich in den Muskelfasern das dem Hämoglobin nahestehende Myoglobin enthält.

Auch andere pyrrolhaltige Nahrungsmittel kommen in Betracht, da die Darmbakterien aus den Pyrrolen offenbar Porphyrine aufbauen können (SCHUMM, KÄMMERER u. a.).

Die in der Nahrung vorhandenen oder sonst gebildeten Porphyrine werden zum Teil durch den Stuhl ausgeschieden, zum Teil resorbiert und der Leber zugeführt. Hier werden sie entweder oxydiert [SCHREUS, CARRIÉ (Z) u. a.] oder in Bilirubin übergeführt oder in andre Porphyrine umgewandelt. Ein kleiner Teil wird auch durch die Galle ausgeschieden. Über die Intermediärprodukte des totalen Abbaus wissen wir noch fast gar nichts. Auf die Gallenfarbstoffbildung hier einzugehen, würde den Rahmen dieser Darstellung überschreiten. [Näheres darüber bei LENHARTZ (Z) und FELIX (Z) und anderen Lehrbüchern der physiologischen Chemie.] Uns interessiert an dieser Stelle nur das Schicksal der Porphyrine, soweit sie nicht diesen Weg gehen.

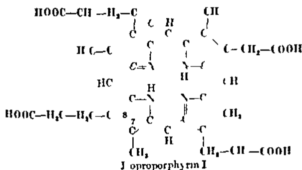
Umgewandelte Porphyrine erscheinen normalerweise in besonders kleinen Mengen von 0,01—0,08 mg/Tag im Urin und von 0,15—0,4 mg im Stuhl. Im Normalserum lassen sich Porphyrine nicht nachweisen, wohl aber bei Porphyrien, und zwar Koproporphyrin und in den Blutkörperchen Protoporphyrin (DE LANGEN).

Bei gewissen Porphyrinurien und bei den Porphyrien nehmen diese Mengen oft gewaltig zu und gelangen zum Teil auch in den inneren Organen zur Ablagerung. Es handelt sich dabei im Urin hauptsächlich um Uroporphyrin, im Stuhl um Koproporphyrin, ferner seien Deuteroporphyrin IX, Protoporphyrin IX und Mesoporphyrin IX erwähnt. (Näheres und Neues darüber bei J. BRUGSCH (Z_I).)

H. FISCHER u. Mitarb. (Z) erbrachten den Nachweis, daß die genannten Porphyrine ebenso wie auch andere in mehreren isomeren Formen vorkommen, die nicht nur chemisch, sondern auch biologisch sich unterscheiden. Sie wurden als Isomere I u. III bezeichnet, andere Isomere kommen anscheinend im Organismus nicht vor. Die Ursachen und die Wege für die Bildung dieser eigenartigen Isomeren sind bisher unbekannt.

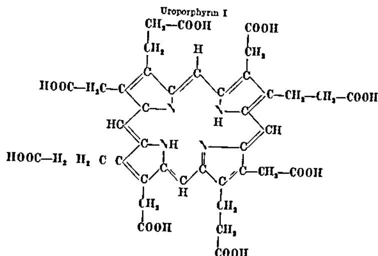
Beide Reihen sind in ihrer Entstehung, ihrem Stoffwechsel und ihrer klinischen Bedeutung verschieden, so daß man seit FISCHER von einem Dualismus der Porphyrine spricht. Nur die Reihe III hat mit dem Blutfarbstoff etwas zu tun. BORST u. KÖNIGSDÖRFFER (Z) haben sie daher als *Hämoporphyrine bezeichnet. Die* Reihe I stammt aus anderen Quellen. BORST u. KÖNIGSDÖRFFER nennen sie Organporphyrine. Die Porphyrine I sind die gefährlicheren, denn sie sensibilisieren den Organismus gegen Lichteinflüsse und können dadurch, wenn sie wie bei der kongenitalen Form in großer Menge vorhanden sind, schwere Krankheitserscheinungen machen.

Das Koproporphyrin ist die niedrigere Oxydationsstufe und enthält nur 4 Carboxylgruppen gegenüber dem Uroporphyrin mit 8. Es handelt sich dabei in den Seitenketten um Essigsäure- oder Propionsäurereste. Die Konstitutionsformel für das *Koproporphyrin I* ist folgende:



Koproporphyrin I

Koproporphyrin III ist dadurch von I unterschieden daß bei C_7 und C_8 Pr
pionsaurerest und Methylgruppe ihre Rolle vertauscht haben Das Kopropo
phyrin des Stuhls und Urins besteht etwa zu gleichen Teilen aus Typus I und II
Uroporphyrin I bietet folgendes Bild



Das Uroporphyrin enthalt mithin an den 8 reaktionsfahigen C Atomen 4 mal je 1 Essigsaure und Propionsaurerest

Die 8fache Carboxylierung macht das Uroporphyrin in Form seiner Salze harn fahig Durch trockenes Erhitzen laßt es sich unter Abspaltung von 4 CO in Kopro porphyrin uberfuhren (H Fischer)

Im Korper scheint allerdings eine derartige Umwandlung nicht moglich zu sein da einmal fertig ausgepragte Porphyrintypen selbst innerhalb derselben Isomeren reihe (Proto ⇌ Kopro ⇄ Uroporphyrin) sich soweit wir bisher orientiert sind nach Zeile nicht mehr verandern konnen

Uroporphyrin ist das einzige naturliche Porphyrin dessen Synthese bisher noch nicht gelungen ist [Zeile (Z_{II})] Uroporphyrin wird von den Porphinurikern in vermehrter Menge ausgeschieden Dabei handelt es sich anscheinend in erster Linie um Typ III Bei den Porphyrien ist es meist die I Isomere So wurden in dem be ruhmten Fall Petry (S 977) taglich 1 g Uroporphyrin vorwiegend vom 1 Typ ausgeschieden

Die Vorstufe der einzelnen genannten Porphyrintypen ist anscheinend das *Porphobilinogen von* Waldenstrom das neben Uroporphyrin aus dem Harn akuter Porphyriker gewonnen wurde Es hat die Halfte des Molekulargewichts eines Porphyrins namlich 350 Nach Watson u Mitarb soll es aus Uroporphyrin I und III allerdings nicht mit voller Carboxylzahl bestehen

Im Reagenzglas laßt sich Porphobilinogen auch ohne Zellfermente leicht in Uroporphyrin beider Typen umwandeln so daß offenbar die Seitenketten in rich tiger Anordnung bereits vorgebildet sein mussen [Reaktions und Bildungsmog lichkeiten bei Zeile (Z_{II})]

Ein wichtiges Abbauprodukt der Porphyrine ist das 1934 von Bingold ent deckte Pentdyopent so genannt nach seiner Hauptspektrallinie bei 525 m und seine Vorstufe das Pro Pentdyopent im Prinzip die Halbierung des Porphin ringes

Auf die Bedeutung dieses Stoffes, den BINGOLD ganz in das Zentrum des biologischen Blutfarbstoffwechsels stellt, kann hier nicht näher eingegangen werden [Zusammenfassendes und Schema bei BINGOLD (Z I)].

Pentdyopent ist von BINGOLD im Urin nachgewiesen. Bei hämolytischen Prozessen und Leberfunktionsstörungen tritt es hier vermehrt auf.

Eine weitere Dipyrrolverbindung ist das von SIEDEL u. MEYER-BETZ (?) entdeckte Mesobilifuscin. Es findet sich bei Wöchnerinnen und Myopathikern, hat aber keine Beziehung zu den Porphyrinopathien.

Über Beziehungen zwischen Hämoglobin und Cytochrom c Stoffwechsel berichtete 1949 A. VANNOTTI. Beide unterscheiden sich durch einen verschiedenen Eiweißteil, aber Funktion und Reaktion sind sehr verschieden. Das Hb ist 2wertig und dient dem Sauerstofftransport, während das Cytochrom c zwischen Ferro und Ferriesen hin- und herpendelt und auf diese Weise seine Funktion in der Zellatmung versieht.

b) Symptomatologie und Verlauf der Porphyrinopathien

Die Porphyrinkrankheiten zerfallen in 2 große, sich wesentlich voneinander unterscheidende Gruppen: die symptomatischen oder toxischen, meist harmlosen Porphyrinurien und die endogenen, zum Teil konstitutionell bedingten essentiellen idiopathischen Porphyrien mit ihrer oft sehr ernsten Prognose.

α) Die pathologischen Porphyrinurien

Schon normalerweise enthalten Urin und Kot kleine Mengen von Porphyrinen, insbesondere Koproporphyrin (GARROD, SAILLET, FISCHER u. a.), früher irrtümlich als Hämatoporphyrin bezeichnet, und Uroporphyrin, doch gehen beim Gesunden diese Mengen nicht über 0,5 mg täglich hinaus, davon im Urin maximal 0,1 mg/Tag. Von einer pathologischen Porphyrinurie wird erst dann gesprochen, wenn diese Werte erheblich überschritten werden. Es tritt nach FISCHER (Z) oft auch im Urin ein Porphyrin mit nur 5 Carboxylgruppen hinzu und H. FISCHER hält für möglich, daß auch noch andere Porphyrine mit anderem Gehalt an Carboxylgruppen darin enthalten sein können, obwohl sie bisher im W. noch nicht isoliert wurde.

Zum Na weis d r Ur n nd Stuhlporphy ne w rd de vo h r m t E ess st k angesäuerte Urin m t Äther extrahiert und spektroskopisch untersucht, wobei die verschiedenen Porphyrine typ che Absorpt on reif n aufwe n.

D e le n fur das Kopropo ph r n be d n W l n in en 5 3 9 5 4 6 und 5 0 9 $\mu\mu$ für das Uroporphyrin b 96 5 7 6 536 und 511 3.

THANNHAUSER (Z S 536) empfiehlt für qualitative Zwecke die sehr empfindliche LANGECKERsche ... Bei dieser wird 1 l Urin eventuell unter Zusatz von Phosphat mit 100 cm 10 er Natronlauge gefällt. Der dabei entstehende Phosphatniederschlag, der die Porphyrine mitreißt, wird auf dem Filter mehrfach gewaschen, dann in ein Schälchen gebracht und mit Salzsäure Alkohol (8) gründlich auf dem Wasserbade zerrieben und ausgezogen. Das Filtrat wird dann vor einer Bogenlampe oder einem anderen an ultravioletten Strahlen reichem Licht auf Fluorescenz geprüft. Tiefrote Fluorescenz zeigt dann Porphyrin an. Der Harn der Porphyrin ker gibt mit EHRLICHs Reagens Aldehydreaktion, die bestehen bleibt.

Je höher der Gehalt des Urins an Porphyrinen, um so intensiver ist die Rotfärbung des Urins, die von Rosa über Purpur und Burgunder bis ins Schwarzrot gehen kann. Bei der letzteren Nuance handelt es sich nach GÜNTHER (Z) (19??) um das sogenannte Urofuscin, das nach H. FISCHER aus einer Verharzung des Porphyrinogens entsteht. Dieser Stoff ist die farblose Vorstufe der roten Porphyrine, in die er sich erst beim Stehen am Licht und bei Zutritt von O_2 umwandelt.

So kann es vorkommen daß der frisch gelassene Urin eines Porphyrinurikers besonders bei geringem Gehalt in seiner Farbe sich vom normalen Urin nicht unterscheidet

H FISCHER u MEYER BETZ haben versucht beim gesunden Menschen *experimentell* eine Porphyrinurie zu erzeugen Bei der Verfutterung von 0 5 g Hamatoporphyrin blieb der Urin porphyrinfrei aber der Stuhl wurde durch das nicht resorbierte Porphyrin intensiv rot gefarbt Auch verfuttertes Uroporphyrin ging nicht in den Urin uber sondern fand sich im Kot wieder So mußte zu subcutanen und intravenosen Injektionen ubergegangen werden fur die aber das Kunstprodukt Hamatoporphyrin nicht in Betracht kam Uroporphyrin wurde nach subcutaner Einspritzung quantitativ im Urin wiedergefunden (H FISCHER) Koproporphyrin ging bei gleicher Applikationsart bei Kaninchen und Mausen vorwiegend in den Kot

MEYER BETZ fand in seinen Selbstversuchen mit intravenosen Injektionen von 0 2 Hamatoporphyrin nur ganz geringe Mengen im Harn wahrend es lange im Blute nachweisbar war Um die zuerst von HAUSMANN festgestellte photosensibilisierende Wirkung an sich selbst auszuprobieren machte MEYER BETZ einen heroischen etwas gefahrlichen Selbstversuch Er spritzte sich 0 2 g Hamatoporphyrin in 10 cm² n/10 NaOH mit 300 cm physiol Kochsalzlosung intravenos ein Schon wahrend der Injektion kam es zu langer andauernden zeitweise in den Rucken ausstrahlenden Schmerzen in der Lebergegend Als er dann den Unterarm ½ Std mit der Tiefenlampe bestrahlte und zwar in einer Dosis die normalerweise hochstens eine oberflachliche Blasenbildung verursacht kam es bei ihm zu Infiltration Ödem und nach 9 Tagen zu einer Nekrosenbildung die zu einem tiefgreifenden nur sehr langsam heilenden Geschwur fuhrte Ähnlich sturmisch wenn auch ohne Geschwurbildung wirkte eine 10 min lange Bestrahlung von Gesicht und Handen Potung Schwellung und Infiltrationen waren sehr stark Drei Tage spater kam es zu starken subepidermalen Exsudaten Ablosung der Epidermis und schließlich Borkenbildung Abschuppung und Pigmentation Die Sensibilisierungsbereitschaft verlor sich erst nach etwa einem halben Jahre

Es handelte sich also in diesem außerordentlich eindrucksvollen Versuch um die Erzeugung einer echten Porphyrie mit einem weder normal noch pathologisch vorkommenden Porphyrin

Analoge Versuche mit naturlichen Porphyrinen (Uro und Koproporphyrinen) beim Menschen sind meines Wissens bisher nicht angestellt doch ist kaum anzunehmen daß sie anders als beim Tier ausfallen wurden d h es kommt zur Ausscheidung in Harn und Kot

Der Abbau der Porphyrine vollzieht sich wahrscheinlich in der Leber Ist diese gesund so wird sie bei einer maßigen Vermehrung einstromender Porphyrine anscheinend mit der Beseitigung fertig Zu einem Übertritt in den Urin kommt es erst wenn entweder die Mengen zu groß fur die Leistungsfahigkeit der normalen Leber sind oder dies Organ krank ist

Eine *abnorme Porphyrinvermehrung* kann sich *im Darm* bei schweren Enteritiden und abnorm starker Porphyrinbildung durch Bakterien ferner durch Faulnisprozesse und starken Blutzerfall infolge Darm und Magenhamorrhagien entwickeln Der Nachweis daß Uroporphyrin durch Darmbakterienfermentatigkeit entstehen kann wurde ubereinstimmend durch SNAPPER u SCHUMM gefuhrt die nach Blutzufuhr sowohl im Stuhl wie im Harn Porphyrine auftreten sahen THANNHAUSER (Z I S 536) bezweifelt allerdings daß diese Bakterien eine so starke Carboxylierung wie sie beim Uroporphyrin vorliegt vornehmen konnen sondern nimmt an daß sie im intermediaren Stoffwechsel entstehen und dann durch Stuhl und Urin wieder ausgeschieden werden Eine Entscheidung ist hier wohl schwer zu treffen

Voraussetzung fur das Auftreten einer Porphyrinurie ist naturlich daß die Resorptionsstorungen die z B bei Pankreasinsuffizienzen Sprue und HERTERscher Krankheit recht erheblich sein konnen nicht zu einer Porphyrinretention fuhren VANNOTTI fuhrt einen Teil der bei solchen Retentionen manchmal auftretenden Beschwerden wie abnorme Peristaltik und Spasmen auf Porphyrinintoxikation zuruck

Eine *Überbelastung der an sich primar gesunden Leber* liegt bei allen Krankheiten und Intoxikationen vor die zu einem vermehrten Blutzerfall mit starker Porphyrinbildung fuhren Dazu gehoren vor allem samtliche hamolytischen Anamien speziell die unbehandelte Anamie perniciosa bei der FISCHER u HILLER (Z) BORST u KONIGSDORFER (Z) WATSON (Z) VANNOTTI (Z) u a eine vermehrte Ausscheidung vom Koproporphyrin I sahen Auch bei hamolytischem Ikterus kann das der Fall sein

Groß ist die Reihe der *Intoxikationen* die zu Porphyrinurien fuhren An der Spitze steht das Blei das besonders große Ausscheidungen von Porphyrin III bedingt [GROTEPASS FISCHER (Z) DUESBERG WALDENSTROM (Z) u a] oft als erstes Zeichen der Vergiftung

VANNOTTI (Z) fand hier Koproporphyrin auch im Knochenmark und zwar in den Erythrobasten und vermutet an dieser Stelle den ersten Angriffspunkt der die Synthese des Hamoglobins speziell wohl den Einbau des Eisens verhindert so daß ein eisenfreies Porphyrin disponibel wird

Von weiteren Metallen die manchmal zu abnormer Porphyrinbildung und -ausscheidung Anlaß geben konnen seien Quecksilber Phosphor (KAMMERER u a) Zink Arsen (Salvarsanpraparate) Anilin Cocain und gewisse Schlafmittel wie Sulfonal Veronal und Trional erwahnt Allerdings gehoren dazu besonders hohe Dosen und anscheinend auch eine gewisse Disposition die bei Frauen offenbar großer ist als bei Mannern Auch Sulfanilamide in großen Mengen konnen vereinzelt so wirken

Der Mechanismus der Porphyrinogenese in allen diesen Fallen ist noch unklar (Hypothesen bei VANNOTTI (Z_1)] Merkwurdigerweise kommt auch bei Kollapsen haufiger eine Porphyrinurie vor die erst recht ratselhaft ist

Die 2 große Gruppe von Porphyrinurien betrifft *Schadigungen und Krankheiten der Leber* Es ist moglich daß solche schon in einzelnen Fallen der 1 Gruppe vorliegen wie z B bei schweren Enteritiden und Sprue in denen wahrscheinlich oft toxische Produkte durch die Pfortader der Leber zufließen deren Entgiftung fur diese eine Überbelastung bedeutet Da die Leber das Zentralorgan des Porphyrinstoffwechsels ist so wird verstandlich warum fast alle starkeren Funktionsstorungen und Krankheiten dieses Organs mit einer vermehrten Porphyrinausscheidung einhergehen Nach meinen eigenen Erfahrungen (vgl z B GRAFE u TROPP) ist die quantitative Bestimmung der Porphyrine im Harn die zur Zeit feinste und exakteste Leberfunktionsprufung die nur den einen Nachteil hat daß sie fur klinische Zwecke zu kompliziert ist Das entspricht auch der allgemeinen Beurteilung die auch von VANNOTTI (Z_1) geteilt wird Schon leichte fieberhafte Infekte erst recht chronische Infektionskrankheiten wie z B Tuberkulose fuhren fast ausnahmslos zu einer vermehrten Porphyrinurie die wieder verschwindet wenn die Krankheiten zur Ausheilung kommen

Je schwerer der Leberschaden um so großer im allgemeinen die Porphyrinausscheidungen Genannt seien Hepatitiden jeder Art jeder Ikterus hepatischer Genese Cirrhose Leberatrophien und toxische Leberschadigungen [Lit bei VANNOTTI (Z_1)] Selbst ausgedehnte Lebertumoren bei denen sonst alle Leberfunktionsprufungen negativ ausfallen gehoren hierher Auch die normale Schwangerschaft erst recht die Eklampsie gehen mit einer pathologischen Porphyrinurie

einher Meist handelt es sich um Porphyrin I das wahrscheinlich nicht nur durch mangelhafte Zerstorung sondern auch durch vermehrte Produktion im Überschuß in der Leber sich anhauft (ZEILE DOBRINER BRUGSCH u a)

In den meisten Fallen von Porphyrinurie fehlen Symptome einer Porphyrinvergiftung Nur bei besonders hohen Anhaufungen konnen spezifische Krankheitserscheinungen wie bei der gleich noch zu besprechenden Porphyrie auftreten Es sind dies vor allem Darmstorungen spastischer Art bis zum Ileus manchmal auch Photosensibilitat und Polyneuritis

β) Die Porphyrien

Im Gegensatz zu den Porphyrinurien in denen es sich um sekundare symptomatische Anomalien des Umsatzes und der Ausscheidung von Porphyrinen handelt sind die Porphyrien primare essentielle oft konstitutionelle Leiden von großer Raritat Die Gesamtzahl betrug bis 1939 250 Falle (GOLDMAN u Mitarb) Dazu kommen zahlreiche neue (REINWEIN ABRAHAMS LINDNER DAVIES GOLDMAN SWINEY u Mitarb GIBSON u Mitarb u a) Betroffen sind vor allem Frauen nach WALDENSTROM (Z_I) sogar in 65% der Falle und als Lebensalter das 3 —5 Jahrzehnt

Es ist das große Verdienst von GÜNTHER (1911) die damals zerstreut vorliegenden Beobachtungen gesammelt und durch eigene erganzt zu haben Es waren damals nur 12 Er erkannte auch bereits die große Bedeutung konstitutioneller Faktoren und sprach geradezu von Porphyrismus Er rechnete dazu eine neuropathische Konstitution mit labilem Nervensystem und Neigung zu Neurosen ferner die Neigung zu abnorm starken Pigmentierungen vor allem von Haut und Haaren

Spater hat sich vor allem WALDENSTROM (Z_I) mit der Frage der konstitutionellen Grundlage der Porphyrien befaßt In vielen Fallen vor allem gilt das fur die kongenitale Form die heute meist GUNTHERsche Krankheit genannt wird besteht zweifellos eine erbliche Belastung und familiares Auftreten WALDENSTROM (Z) berichtet uber 17 schwedische Familien mit mindestens 2 Fallen G DEAN u H D BARNES beobachteten in Sudafrika (1956) eine 185 Mitglieder zahlende Porphyriefamilie mit 50% erblicher Dominanz 11 typische Krankengeschichten wurden von ihnen mitgeteilt VANNOTTI [Z_I S 637 (1944)] gibt eine lange Liste solcher Beobachtungen LARJANSKO hat sogar uber 7 Falle in der gleichen Familie berichtet In mehreren Familien waren mindestens 2 Generationen betroffen

Drei Geschwister von LUTHY hatten gleichzeitig einen Turmschadel wahrend 3 andere normale weder diesen noch eine Porphyrie aufwiesen LUTHY bringt Porphyrie und Turmschadel in einen inneren Zusammenhang was mir sehr wenig plausibel erscheint da dies Zusammentreffen offenbar großte Raritat ist WALDENSTROM (Z_I) u a nehmen eine dominante Vererbung der Porphyrie an

Das Wesen wird von BORST u KONIGDORFER (Z_I) in einem Ruckschlag in embryonale Verhaltnisse gesehen oder wenigstens die Neigung dazu Pathologisch anatomisch kann man es so auffassen aber eine befriedigende Erklarung ist es naturlich nicht Porphyrien selbst erheblicher Art brauchen nicht immer klinische Erscheinungen zu machen so daß man von einer latenten Porphyrie gesprochen hat Es ist das kein sehr glucklicher Ausdruck denn die Porphyrie mit ihrem typischen Urin als Krankheit ist ja manifest nur macht sie aus unbekannten Grunden manchmal keine klinischen Erscheinungen Diese konnen allerdings jederzeit eintreten unter Umstanden erst nach 8 Jahren wie in einer Beobachtung von HOLLAND u SCHÜRMEYER

Um eine Einteilung der Porphyrie hat sich zuerst GUNTHER (1912) bemuht Er erkannte auch bereits daß es 2 voneinander prinzipiell verschiedene Gruppen gibt

eine kongenitale und eine nicht kongenitale Form, die er weiter in genuin akut, toxisch akut und chronische Hämatoporphyrie unterteilt. Die Bezeichnung Hämatoporphyrie ist heute nicht mehr am Platze, da wir wissen, daß Hämatoporphyrin ein Kunstprodukt ist, das im Organismus gar nicht vorkommt. Die Trennung von akuter und chronischer Form unterbleibt am besten, da sie sich, wie auch VANNOTTI (Z_I) und kürzlich REINWEIN betonen, oft gar nicht durchführen läßt. Bei den toxischen akuten Hämatoporphyrien GÜNTHERs handelt es sich wohl im wesentlichen um die schon besprochenen Porphyrinurien.

Von anderen Einteilungsversuchen sei die Orientierung nach der Art der ausgeschiedenen Porphyrine (Isomerenform) erwähnt, wie SCHREUS u. CARRIÉ (Z_{II}) sowie WALDENSTRÖM (Z_I) sie vorgeschlagen haben. Es wäre zweifellos die befriedigendste Trennung, die biologisch und chemisch Vorteile böte. Im Urin der Porphyriniker sind von zahlreichen Autoren sowohl Typ I wie Typ III des Protoporphyrins gefunden, ferner Uroporphyrin I und III, ferner im Stuhl Koproporphyrin III, Protoporphyrin IX, Deuteroporphyrin IX und Porphyrine mit 5 bis 6 Carboxylgruppen (MCSWINEY u. Mitarb.), letztere bei der akuten nicht angeborenen Form, aber die Zuordnung zu einem bestimmten klinischen Typ scheint nicht möglich. Auch liegen in dieser Richtung bisher noch zu wenige Untersuchungen vor. VANNOTTI (Z_I) empfiehlt daher, die akute nicht kongenitale Form nicht weiter zu unterteilen und, wenn überhaupt, eine cutane, abdominale und neuritisch-nervöse Form zu unterscheiden.

Sehr zweckmäßig scheint mir die Trennung und Bezeichnung: 1. kongenitale oder lichtempfindliche Form, 2. die akute idiopathische intermittierende Form, wie WATSON (Z_I) sie vorschlägt. Dazu kommen 3. Mischformen (Porphyria cutanea tarda und hepatica (WATSON u. Mitarb.).

aa) Die kongenitale cutane photosensible Porphyrie (GÜNTHERsche Krankheit)

Dies Leiden ist eine der seltensten und merkwürdigsten Krankheiten, die es auf dem Gebiete der Inneren Medizin gibt. Charakterisiert ist es durch Ausscheidung von Porphyrin I und III mit Überwiegen von Uro- und Koproporphyrin I sowie schwere Hautschädigungen.

GÜNTHER (Z_I) stellte in seiner monographischen Darstellung die ersten 13 Beobachtungen, darunter seinen berühmten Fall Petry, zusammen.

REINWEIN schätzte 1948 die Zahl der einschlägigen Berichte auf etwa 30 und fügt ihnen eine eigene Beobachtung hinzu. 3 weitere stammen von BRUNSTING u. MASON (1950) und je 1 von GIBSON u. Mitarb. sowie FINDLAY u. BARNES. 11 weitere von G. DEAN u. H. D. BARNES (1956). WATSON (Z_I) spricht (1949) nur von höchstens 6 in Amerika beobachteten Fällen. Obwohl er selbst sich theoretisch und klinisch sehr eingehend mit den Porphyrinopathien beschäftigt hat, verfügt er über keine eigene Beobachtung, dagegen über 18 Fälle anderer Formen in 8 Jahren. Die wenigsten Kliniker haben hier eigene Erfahrungen und keiner verfügt wohl über mehr als eine. Bei dem großen Verdienst, das GÜNTHER sich um die Aufstellung und Erforschung dieses Krankheitsbildes erworben hat, schlug VANNOTTI (Z_I) vor, sie nach ihm zu benennen, und ich möchte mich wie REINWEIN dem anschließen.

Die photosensibilisierende Wirkung des Hämatoporphyrins beschrieb zuerst HAUSMANN (1909). Sicher existiert die Krankheit schon viel länger. Die Betroffenen kamen vorwiegend in die Hände der Dermatologen, die Hydroa, Epidermolysis bullosa, Pemphigus leprosus usw. diagnostizierten, ohne dem roten Urin besondere Bedeutung beizulegen. Erst GÜNTHER (1911) deckte die Zusammenhänge auf und lenkte die Forschung in die richtigen Bahnen.

eines schwer toxischen Krankheitsbildes eintritt, wie z. B. in dem Fall von ABRAHAM u. Mitarb. Öfter aber klingt der akute Anfall ab, um sich nach kürzerer oder längerer Zeit zu wiederholen und dann meist zum Tode zu führen. Auch ein wochenlang sich hinziehender Verlauf ist beobachtet, so kürzlich von ABRAHAM u. Mitarb. Die Mortalität beträgt nach M. MARKOWITZ 60—90%.

Ähnliche Fälle haben GÜNTHER veranlaßt, eine chronische Form der Porphyrie anzunehmen. Er beobachtete 7 Kranke, die ihm eine Zwischenstellung zwischen kongenitaler und akuter Porphyrie einzunehmen schienen, da sie sowohl intermittierende Anfälle wie Photosensibilität der Haut mit ihren Folgeerscheinungen aufwiesen. Später sind m. W. ähnliche Beobachtungen nicht mehr mitgeteilt worden. Vielleicht handelte es sich um sehr seltene Mischformen beider Arten, bei denen die kongenitale Form wohl das primäre Leiden darstellt. Die Bezeichnung chronisch scheint mir daher nicht angebracht. Die echte, nicht genitale Form von abdominellem Charakter verläuft anscheinend nie chronisch, sondern immer intermittierend, wenn der einzelne Anfall sich manchmal auch etwas in die Länge ziehen kann, und ohne Hauterscheinungen.

Die neurale Form. Dieser Typ ist seltener und prognostisch noch ungünstiger als der abdominelle. Er betrifft vorwiegend neuro- und psychopathische Frauen. Meist handelt es sich um eine Neuritis, die aber gewöhnlich mehrere Gebiete betrifft, so daß es zu Quadriplegien kommen kann. Betroffen ist gewöhnlich die motorische Sphäre mit weitgehendem oder völligem Reflexverlust, so daß Bilder wie bei einer Poliomyelitis entstehen können. Die Lähmungserscheinungen können in seltenen Fällen einen foudroyanten ascendierenden Charakter annehmen, so daß das Bild einer LANDRYschen Paralyse mit tötlicher Atemlähmung sich entwickelt (VANNOTTI (Z)). Daneben kommen aber auch sensible Störungen vor, die sich in heftigsten Hautschmerzen, Hyperaesthesien in allen Sinnesqualitäten und Paraesthesien äußern. Kombinationen mit Myasthenie, Anfällen und GUILLAIN-BARRÉschem Liquorsyndrom beschrieb kürzlich J. WEHRLE.

Dazu gesellen sich manchmal Augenstörungen (Pupillenanomalien, Muskellähmungen, Nystagmus, selbst Amaurose [WALDENSTRÖM (Z)]), Herpes zoster, Blasen- und Mastdarmlähmungen und Myokinesen (Muskelzuckungen, klon.-epileptiforme Anfälle). Es kann sich also ein sehr gestaltenreiches neurologisches Bild entwickeln (Lit. bei GÜNTHER (Z), VANNOTTI (Z) und WALDENSTRÖM (Z)), was vielleicht zum Teil auch damit zusammenhängt, daß Porphyrin auch in den Liquor übertreten und dort eine Lymphocytose erzeugen kann.

Bemerkenswert ist, daß auch die psychische Sphäre öfter in Mitleidenschaft gezogen ist. Es wurde schon erwähnt, daß öfter psycholabile Frauen von der Krankheit befallen werden oder daß psychische Veränderungen den Attacken manchmal schon jahrelang vorausgehen. Besonders stark waren diese Störungen in den Fällen von TROSTDORF sowie VICBER u. ALDRICH ausgesprochen.

Schon GÜNTHER (Z) fielen diese Störungen auf, die er als nervöse Veranlagung zu Porphyrismus ansah. Im Anfalle können sie erheblich zunehmen. Meist sind es allgemein Nervosität, Neigung zu Depressionen und neurasthenisch-hysterische Reaktionen, doch kann es auch in seltenen Fällen zu richtigen Psychosen mit akuten Halluzinationen und Delirien bis zum … KORSAKOFFschen Symptomenkomplex kommen (GÜNTHER (Z), THIEL, VAN…) WALDENSTRÖM (Z)) u. a.

In anderen Fällen s… were Depress… r schizophrene Krankheits-
bilder. Wenn gewöl… eine konst… Grundlage gegeben ist, so
müssen doch die ges… cheinunge… ime als Porphyrieintoxika-
tionsfolgen angespr… n, wie es … Z) WALDENSTRÖM (Z) mit
Recht tun. Wenn a… intermitt… h … ominelle oder
…rscheinung … nebenei… chen, so sind

doch manchmal wie bei jeder schweren Intoxikation auch andere Organsysteme befallen Es sind das vor allem die Kreislauforgane und die Blut bildenden Apparate Häufig sind vasomotorische Störungen wie Tachykardie Schweißausbrüche und Kopfschmerzen die teils durch direkte Einwirkungen teils zentral nervös ausgelöst werden Der Blutdruck ist manchmal gesteigert doch kommen wie schon oben (S 979) erwähnt auch Hypotonien vor Die Erythropoese kann als Ausdruck einer Knochenmarkseinwirkung der Porphyrine nach beiden Richtungen gestört sein Neben leichten sekundären Anämien die allerdings viel seltener sind als bei der kongenitalen Form sind Polyglobulien sogar relativ häufig VANNOTTI (Z S 647) führt sie auf eine Knochenmarksreizung durch die Eisenkomponente des Hb zurück Daß diese vermehrt im Blute kreist ist durch die starke Hämosiderose der Organe [BORST u KÖNIGSDÖRFFER (Z) VANNOTTI (Z)] erwiesen Es ist das aber offenbar nicht die Folge einer gesteigerten Hämolyse Die Resistenz der Erythrocyten ist normal Wohl aber wird vermehrt Methämoglobin gebildet was in einer manchmal sehr ausgesprochenen Cyanose sich manifestiert VANNOTTI (Z) führt das auf eine Verminderung der Hemmung der Blutkatalase zurück

Auch das *Inkretsystem* kann Veränderungen aufweisen Es ist wohl kein Zufall daß die Menstruation oft mit dem Einsetzen der akuten Anfälle zusammen fällt

Sehr merkwürdig ist die oft beobachtete Überfunktion der Schilddrüsen während der Anfälle Oft ist sie schon palpatorisch vergrößert Häufig sind ausgesprochene thyreotoxische Erscheinungen Auch die von VANNOTTI (Z) manchmal gefundene Grundumsatzsteigerung dürfte darauf zurückzuführen sein Auch bei anderen Intoxikationen wie z B beim Blei können solche Überfunktionserscheinungen der Schilddrüse auftreten wobei es schwer zu entscheiden ist ob der Angriff primär an der Thyreoidea oder an dem übergeordneten hypophysär diencephalen System erfolgt

Von den Unterfunktionszuständen der Nebennieren war schon die Rede Hypophysäre Störungen sind bisher m W noch nicht beschrieben

Schließlich seien noch die *Leberschädigungen* erwähnt Mit den üblichen Belastungsproben sind sie bei den akuten Anfällen fast in jedem Falle nachweisbar Schon die starke Urobilinogen und Urobilinurie spricht in diesem Sinne Manchmal können die Veränderungen so schwer sein daß es zu Hypercholesterinämie und Rest N Erhöhung und sogar wie WEISS in einem Falle beobachtete zur Ausscheidung von Tyrosin und Leucin im Harn wie bei akuter gelber Leberatrophie kommt

Als eine *Sonderform* hat VANNOTTI (Z) von den akuten Porphyrien die *Myoporphyrie* abgetrennt Er hat sie bisher nur 2mal beobachtet auch fehlen bisher weitere Mitteilungen darüber Doch ist es möglich daß vereinzelt bei akuten Porphyrieanfällen auftretende Muskelschmerzen hierher gehören VANNOTTI (Z) führt die in seinen Fällen beobachteten starken Ausscheidungen von Uroporphyrin I und III die von starker Kreatinurie begleitet sind auf starke Muskeleinschmelzung zurück bei denen Myoglobin frei wird Er setzt diese Erscheinungen in Beziehung zu der paroxysmalen Myoglobinur[illegible] Pferden [illegible] lichen von MEYER BETZ (1927) beschriebenen [illegible] henden Zuständen beim Menschen [vgl dazu [illegible] hmung [illegible] DU (1934)] Die im [illegible] HED u [illegible] deren Porphyrien [illegible] wie [illegible] pe des Myoglobins [illegible] Urin [illegible] Porphyr [illegible] vogl [illegible] nach [illegible] Das ist [illegible] ande [illegible] glo [illegible] amo [illegible] die g [illegible] I OCHE [illegible] globins [illegible] tophan [illegible]

Zum Schluß mussen wir uns noch die Frage vorlegen Woher kommt es zur Auslosung der akuten Porphyrie die doch im wesentlichen eine Intoxikation ist? Daß konstitutionell manchmal auch hereditar eine Krankheitsbereitschaft vorliegt unterliegt keinen Zweifel Welches aber sind die auslosenden Ursachen die zur Manifestation fuhren? Daß das Auftreten der Anfalle oft in die Zeit der Menstruation fallt wurde schon erwahnt Es ist das verstandlich da der weibliche Organismus in dieser Zeit psychosomatisch besonders labil und anfallig ist In anderen Fallen sind Infektionen vorausgegangen oder bestehen noch weiter Fruher wurde vor allem der Typhus genannt Wenn dergleichen auch sicher der Fall sein kann wie vor allem die zuverlassige Beobachtung von HEINECKE zeigt so sind das doch anscheinend große Raritaten die schon lange nicht mehr beschrieben sind In den letzten Jahren sind verschiedene Beobachtungen von FATE u KLORFAYNE PARK u LINDNER (Lit dort) mitgeteilt daß Sulfonamide und deren Derivate anfallauslosend wirken konnen In einem Falle von REINWEIN war eine zahnarztliche Behandlung (Arseneinlage) mit sehr heftigen Schmerzen und großen Phanodormdosen (4 Tabletten auf einmal) zu ihrer Bekampfung unmittelbar vorausgegangen

In anderen Fallen werden heftige Gemutsbewegungen oder korperliche Strapazen kurz vorher erwahnt Oft aber sind solche eventuell als Auslosung in Betracht kommende Faktoren nicht zu erinnern so daß die Anfalle wie der Blitz aus heiterem Himmel schlagartig einsetzen

Die Krankheitsbereitschaft bedarf zur Manifestation also durchaus nicht immer einer Bahnung

Das große Ratsel das die akuten Porphyrine aufgeben besteht aber zweifellos darin daß die gleichen Porphyrine bei der kongenitalen Form ausschließlich Hautveranderungen bei der intermittierenden Form ausschließlich Schadigungen an den inneren Organen setzen Weder die Chemie noch die pathologische Anatomie vermogen hier bisher eine Erklarung zu geben

c) Pathologisch anatomische Befunde

Porphinurien sind in der Regel so harmlos daß die Kranken nicht daran sterben sondern hochstens an dem Grundleiden Wenn uberhaupt Veranderungen bei solchen Sektionen gefunden wurden so handelte es sich hochstens um maßige Porphyrinablagerungen an den inneren Organen besonders in der Leber

Falle von *kongenitaler Porphyrie* sind anscheinend nur sehr selten obduziert worden VANNOTTI (Z) erwahnt in seiner großen monographischen Darstellung 1944 nur die Sektion des beruhmten Falls Petry die BORST u KONIGSDORFER (Z) in ihrer Monographie eingehend geschildert haben Hier wurde wie schon erwahnt eine hochgradige Ablagerung von Porphyrin in Form amorpher und kristallinischer Farbkorner in der Haut aber auch in den meisten inneren Organen gefunden Den gleichen Befund erhob BUNGELER KIEL bei dem Kranken von REINWEIN der an einer Tuberkulose starb Hier waren besonders auch die Knochen und Gelenke verfarbt durch starke Porphyrinablagerungen

Bei der akuten idiopathischen intermittierenden Form der Porphyrie sind die Befunde und die Pigmentablagerungen meist sehr viel geringer

Charakteristisch ist geradezu wie auch VANNOTTI (Z) hervorhebt die Diskrepanz zwischen klinischem und anatomischen Befund Es ist das verstandlich weil es sich bei dieser Krankheit sehr weitgehend auch um funktionelle Storungen handelt Vor allem bei der abdominalen Form ist fast immer die Leber mehr oder weniger schwer verandert manchmal nur in Form von fettiger Degeneration Hamosiderose und leichter Bindegewebswucherung oft aber in Gestalt schwerer

Parenchymschädigungen im Sinne einer chronischen Hepatitis oder Cirrhose sehr selten einer akuten oder subakuten Leberatrophie. Die Hämosiderose ist gewöhnlich nicht auf die Leber beschränkt, sondern betrifft auch Milz, Niere und andere Organe. Auch die Gefäße können beteiligt sein. Ob die in einem Falle von ERLANDSON u. LUNDQUIST festgestellte Periarteriitis nodosa ein Zufallsbefund ist oder mit dem Grundleiden in irgendeiner kausalen Beziehung steht, läßt sich wohl schwer entscheiden. WALDENSTRÖM (Z) hält es für möglich.

Die bei der *neuralen* Form festgestellten pathologischen Veränderungen sind sehr vielseitig. Es handelt sich sowohl um entzündliche wie degenerative Veränderungen an den peripheren Nerven und auch im Rückenmark und Gehirn, meist entsprechend den klinischen Befunden. Es sind Markscheidendegenerationen, besonders in den Vorderhornganglienzellen, Lipoidinfiltrationen, Kernzerfall, Chromatolyse usw. beschrieben worden [Lit. bei VANNOTTI (Z) (1944)]. Von Muskelveränderungen seien sekundäre Atrophien, Pigmentveränderungen und sehr selten auch Myositis erwähnt.

Betrachtet man vergleichend die Sektionsbefunde bei den beiden Hauptformen der Porphyrie und sieht dabei von der neuralen Form ab, so besteht der Hauptunterschied in der Haut. Während diese bei der kongenitalen Form von den Ablagerungen besonders stark betroffen ist, ist sie bei den anderen Formen, abgesehen von gewissen anscheinend nicht porphyrischen Pigmentationen, nie beteiligt. Die Ablagerungen im Körper sind sonst im Prinzip die gleichen, wenn auch bei der kongenitalen Form viel stärker und universeller, und trotzdem die enormen Unterschiede im klinischen Bilde. Mit der Feststellung, daß aus unbekannten Gründen die Haut bei der kongenitalen Form eine besondere Affinität für die Porphyrine besitzt, ist nicht viel getan. Sie ist ja auch keine Erklärung.

Das Hauptrătsel ist, warum die inneren Organe keine Krankheitserscheinungen machen, obwohl sie in der Regel anatomisch viel mehr von der Porphyrose betroffen sind als die anderen Formen. Dieses Rätsel vermögen wir vorläufig nicht zu lösen, denn die Art der Porphyrine ist in allen Fällen nach den bisherigen Untersuchungen anscheinend die gleiche, wenn sie auch bei der intermittierenden Form im Urin ganz vorwiegend als Zinksalze [vgl. WATSON (Z) (1948)] bei der kongenitalen Form ohne diese Komponente ausgeschieden werden.

Ob dieser Unterschied eine Bedeutung hat, ist vorläufig noch unklar.

d) Diagnose und Differentialdiagnose

Die Diagnose der Porphyrinopathien steht und fällt mit dem Nachweis der Porphyrine im Urin, eventuell auch im Stuhle.

Wegweisend ist in der Regel die *Farbe des Urins*, welche die verschiedensten Töne von purpurrot bis braunschwarz annehmen kann.

Nicht alle derartig gefärbten Urine sind porphyrinhaltig. Eine Verwechslung mit bluthaltigem Harn ist wohl nur selten möglich, weil der Harn dann trübe ist und die roten Blutkörperchen ins Sediment gehen, während die darüberstehende Schicht die gewöhnliche Harnfarbe besitzt, es sei denn, daß der Harn nicht stark zersetzt ist. Rötliche Farbentöne kann der Urin auch nach Einnahme gewisser Abführmittel (z. B. Folia Sennae) annehmen, eine Fehlerquelle, die sich aber leicht durch die Vorgeschichte ausschalten läßt.

Blutig rot wird der Harn auch bei der *Hämoglobinurie* oder der seltenen Myoglobinurie. Hier ist es in der Blutbahn zur Hämolyse gekommen. Während die Stromata der roten Blutkörperchen im Körper zurückbleiben, tritt der Blutfarbstoff in den Urin über. Das kommt bei sehr schweren Vergiftungen, schweren Infektionen, z. B. Gasbrandbacillensepsis, der seltenen paroxysmalen Kälte

hamoglobinurie u a hamolytischen Erkrankungen (zus bei BINGOLD u STICH) vor ferner als Myoglobinurie nicht nur bei Pferden sondern begleitet von schweren Muskellahmungen auch beim Menschen (MEIER BETZ) Derartige Urine sind immer sehr eiweißreich durch das in ihnen enthaltene Globin was ohne Nierenschadigungen bei den Porphyrinopathien nicht der Fall ist

Hinsichtlich des chemischen Nachweises der Porphyrine sei auf die S 971 angegebenen Reaktionen verwiesen Aber nicht immer verraten sich die Porphyrine durch typische Verfärbung Es gibt auch farblose Vorstufen (Leukoverbindungen Porphyrinogene und Chromogene) Die Umwandlung in die charakteristischen gefärbten Pigmente findet dann meist im langer stehenden Urin statt Vor allem aber bei Anstellung der Kochprobe in saurem Milieu

Zu bedenken ist ferner daß die Porphyrine und auch seltener die Porphyrinogene manchmal nicht gleich zu Anfang akuter Porphyrinattacken in den Urin übertreten Das sind aber eigentlich die einzigen Falle in denen die Urindiagnose versagt und das Wesen der Krankheit nicht erkannt wird wenn nicht haufigere Harnproben angestellt werden Das aber geschieht selbst in Inneren Kliniken gewohnlich nur wenn an die Krankheit gedacht wird was in jedem zweifelhaften Falle unbedingt geschehen sollte

Die *kongenitale Porphyrie* (GÜNTHERsche Erkrankung) laßt sich meist schon aus dem klinischen Bilde und der Anamnese diagnostizieren Die Hautveranderungen sind in der Regel so chronisch typisch und von der Belichtung abhangig daß sie kaum verkannt werden konnen sofern uberhaupt die Porphyrie in Erwagung gezogen wird Vor allem sollte eine Hidroa aestivale seu vacciniforme immer den Verdacht auf GÜNTHERsche Erkrankung erregen wenn sie auch einmal ohne eine solche vorkommen kann

Die *abdominale* Form wird ohne eingehende Urinuntersuchung in der Regel verkannt besonders wenn die Kranken wegen der Sturmischkeit und Bedrohlichkeit der Erscheinungen und der dringenden Frage eines operativen Eingriffs zunachst zum Chirurgen kommen wie es sehr oft der Fall ist Die Diagnosen lauten dann in der Regel je nach Sitz Art und Ausstrahlungen der Schmerzen und anderen Symptomen auf Cholelithiasis Nephrolithiasis Ulcus perforans Ileus Appendicitis akute Glomerulonephritis usw bis der Urinbefund die wahre Natur des Leidens aufdeckt manchmal erst nachdem bereits eine ergebnislose Operation vorgenommen wurde

Einen in dieser Richtung sehr instruktiven Fall beschreibt WATSON [Z S 737 (1947)]

Bei einer jungen Frau wurde im Laufe mehrerer Jahre hintereinander eine Appendektomie eine Thyreoektomie (wegen Tachykardie Mattigkeit und Neurose) eine Addisonbehandlung (wegen Erschöpfung und leichten Hautpigmentationen) durchgeführt bis schließlich eine völlige Lahmung aller 4 Extremitäten einsetzte und die Diagnose Porphyrie sicherte Es gelang die Kranke am Leben zu erhalten wenn der Urin auch noch immer kleine Mengen von Porphobilinogen und Uroporphyrin enthielt

Manchmal steht eine hartnackige Obstipation mit uncharakteristischen Schmerzattacken ganz im Vordergrund Im Harn erscheint dann gewohnlich nur Koproporphyrin

Auch die *neurale Form* kann großte differential diagnostische Schwierigkeiten machen da sie meist unter den Erscheinungen haufigerer und bekannterer Nervenleiden wie Polyneuritis Poliomyelitis Encephalitis usw verlauft und gewohnlich auch die gleichen Liquorveranderungen wie bei diesen Krankheiten aufweist Stehen psychische Anomalien im Vordergrund so lauten die Diagnosen manchmal Neurasthenie Hysterie Psychopathie selbst KORSAKOFFsche Psychose VANNOTTI (Z) erwahnt daß er ofter Porphyriekranke aus psychiatrischen Anstalten in die sie zunachst eingewiesen waren verlegt bekam

So schwierig im Anfang manchmal die richtige Diagnose sein kann so gelingt sie doch so gut wie immer bald hinterher sofern an die Krankheit gedacht und der Urin genugend untersucht wird

e) Prognose

Die Prognose der *Porphyrinurien* an sich ist immer gut Wenn die betreffenden Kranken sterben so ist das Grundleiden die Ursache nicht etwa das sekundare Begleitsyndrom

Kranke mit der *kongenitalen cutanen Form* konnen Dezennien leben erreichen aber nie ein hohes Alter Die Krankheit an und fur sich fuhrt nie zum Tode wohl aber zu einer schweren Beeintrachtigung der Vitalitat Die Kranken kommen im Laufe der Jahre durch Autointoxikationen infolge der schweren Hautzerstorungen immer mehr herunter und erliegen schließlich Infektionen oder sonstigen interkurrenten Krankheiten

Die *intermittierende akute idiopathische Porphyrie* fuhrt nach GÜNTHER u WALDENSTRÖM (Z) in 60% nach WATSON (Z_1) in 80% der Falle zum Tode und zwar meist im Laufe der ersten 5 Jahre nach Beginn der ersten klinischen Erscheinungen In der großen Statistik von WALDENSTRÖM (Z) die 35 Todesfalle zeichnet uberlebten nur 2 den Beginn ihres Leidens um 8 Jahre 20 starben schon innerhalb des ersten Jahres Uber einen schweren geheilten Fall berichteten kurzlich DE GEUNES u Mitarb

Die abdominale Form ist im allgemeinen gunstiger als die neurale

Der Tod erfolgt gewohnlich oft nach mehreren Attacken und Remissionen an Kreislaufschwache infolge der akuten Porphyrinintoxikation seltener an Leber oder Niereninsuffizienz oder zentral nervos manchmal auch durch interkurrente Leiden

f) Die Therapie

Die sekundaren *Porphyrinurien* bedurfen im allgemeinen keiner Behand[lung] da sie mit dem Grundleiden zu verschwinden pflegen Gelingt es nicht wie o[...] Leberleiden die Grundkrankheit zu beseitigen so muß die spater noch zu [...] sprechende Therapie der eigentlichen Porphyrien eingeleitet werden

Bei der *kongenitalen Form* ist diese in der Regel erfolglos und es kommt a[...] darauf an die Haut vor Lichteinwirkung zu schutzen eventuell durch Salb[en]verbande Dabei ist zu bedenken daß die Lichteinwirkung die gleiche ist unabha[n]gig davon ob die Strahlen direkt die Haut treffen oder durch Fensterglas hi[n]durchgehen Bei besonders hochgradiger Photosensibilitat der Haut laßt sic[h] zeitweiser Aufenthalt im Dunklen nicht umgehen Die Hautveranderungen selbs[t] werden mit den in der Dermatologie ublichen Salbenverbanden behandelt

Fur die akute idiopathische *intermittierende Porphyrie* deren Ursachen nach wie vor in tiefes Dunkel gehullt sind wurden die verschiedensten Behandlungsvorschlage gemacht ohne daß man sagen kann daß die Erfolge uber eine gewisse Besserung von Symptomen hinaus gehen

Sie bewegen sich in 3 Richtungen Die erste betrifft die Bekämpfung des akuten Anfalles mit seinen äußerst heftigen Schmerzen Atropin hilft hochstens in leichten Fallen Am besten sind neben Warme wohl Opiate die schon GÜNTHER (1920) empfahl wenn sie auch leider die an und fur sich schon vorhandene Verstopfung verstarken Von Barbitursaurepraparaten und sonstigen Schlafmitteln wie etwa Sulfonal oder Trional ist dringend abzuraten da sie die Leber belasten

Symptomatisch oder zum Teil vielleicht auch prophylaktisch wirkt auch bei Frauen deren Anfalle meist mit der Menstruation zusammenfallen und durch

Dysmenorrhoe noch begünstigt werden, eine Progesteronbehandlung (Corpus luteum-Extrakte, Androsteron) CYREN B usw.

In zweiter Linie soll versucht werden, die Bildung der Porphyrine möglichst einzuschränken. Seit GÜNTHER (Z₁) wird eine Alkalitherapie angeraten von der Beobachtung ausgehend, daß im alkalischen Milieu die Umwandlung des Koproporphyrins in das giftiger wirkende carboxylgruppenreichere Uroporphyrin gehindert wird. Die Alkalisierung geschieht durch eine fettreiche und chlorophyllarme Kost unter Zusatz von Na-Salzen in Form von Natrium lacticum, Natrium citricum, Natrium bicarbonicum, während Kalisalze nach VANNOTTI (Z₁) hier weniger günstig wirken.

Auch intravenöse Calciumgaben sind empfohlen worden, weil sie leicht eine Verbindung mit den Porphyrinen eingehen und in dieser Form relativ unschädlich im Knochen zur Ablagerung kommen. Bei Bleivergiftung hat diese Therapie sich manchmal bewährt, bei den Porphyrien ist sie umstritten. Während z. B. VANNOTTI (Z₁) sie empfiehlt, sah WATSON (Z₁) keinerlei Erfolge.

Eine weitere Gruppe von Behandlungsverfahren sucht auf die Leber, die bei den Porphyrien in der Regel geschädigt ist, einzuwirken.

Diätetisch ist hier eine Milch-Amylaceenkost recht zweckmäßig. Früher wurde damit eine Traubenzucker-Insulinbehandlung verbunden. Später wurden Leberpräparate, B_{12}-Vitamine wie B_1, B, Nicotinsäure und Vitamin C aus den verschiedensten theoretischen Gründen bevorzugt. Auch WALDENSTRÖM u. VAHLQUIST raten dazu.

VANNOTTI (Z₁) sah vor allem gute Resultate bei Verwendung des Becocym Roche. WATSON vermißte bei Leberpräparaten einen Erfolg, während GOLDMAN u. KAPLAN damit längere Remissionen erzielen konnten.

Heute ist wohl die Kombination von Methionin mit Cholin die wirksamste Leberschutztherapie bei einer eiweißreichen Kost, die allerdings bei Porphyrie kein Fleisch enthalten darf.

Größere Erfahrungen mit diesen neuesten Methoden der Leber- und Porphyrintherapie liegen meines Wissens bisher noch nicht vor.

Versuche mit Desoxycorticosteronacetat (wegen der Vermutung einer Nebenniereninsuffizienz) oder von Pantotensäure verliefen nach DAVIES ergebnislos, während HOESCH nach Pantotensäure eine Abnahme der Kopro- und Uroporphyrinausscheidung sah, die mit Fortlassen des Mittels wieder schwand. STICH (unter BINGOLD) sowie LUPS u. VAN DIJK sahen Gutes von B_2-Vitaminen, besonders Lactoflavin. C. A. MÜLLER-PARIS, Kurzbch. (1955) von 7tägiger Hillernation mit Eispackungen.

Literatur

Neuere zusammenfassende Darstellungen des Gesamtgebietes (Z)

BORST, M. u. H. KÖNIGSDÖRFFER: Untersuchungen über Porphyrine. Leipzig: Hirzel 1936. — BRUGSCH, J.: Die Porphyrine. Leipzig: Barth 195?.

DOBRINER, K., and C. P. RHOADS: The Porphyrins in Health and diseases. Physiol. Rev. 20, 416 (1940).

GÜNTHER, H.: Die Bedeutung der Hämatoporphyrine in Physiologie und Pathologie. Er... Path. I 20, 634 (19?2). — Hämatoporphyrine in Krankheiten des Blutes u. der blutbildenden Organe von A. SCHITTENHELM II, 622. Berlin: Springer 19??.

LICHTWITZ, L.: Die Porphyrinurien in Hdb. d. inn. Med. 2. Aufl. 4/I, S. 9?8 (19?6).

RICCITELLI, L.: Porphyrine e porfirie. Bologna: Capelle 1936.

THANNHAUSER, S. J.: Stoffwechsel des Blut- und Gallenfarbstoffs in Lehrbuch des Stoffwechsels und der Stoffwechselkrankheiten, ?15. München: Bergmann 1929.

VANNOTTI, A.: Porphyrine und Porphyrinkrankheiten. Berlin: Springer 1937. — Porphyrinurie und Porphyrinkrankheiten Hdb. d. inn. Med. 3. Aufl. VI/2, S. 6?7 (1944). — Handb. d. inn. Med. 4. Aufl. VII/?, S. 780 (1955).

WALDENSTROM J Studien uber Porphyrie A ta m d scand Suppl (Stockh) (1937) — WATSON C H The Textbyrins and their relation to disease Oxford Medic N S 1 (1938) — Forphyrin in CECILe porphook of medicine J ed S 734 d Philadelphia and London Saun 1948

Zusammenfassende Darstellungen (Z) vgl auch (/)

Chemie und Stoffwechsel der Porphyrin

BINGOLD K u W STICH Fortschritte auf dem Gebi te d r Blutfarbstoffe Frg inn Med N F 5 07 (1954) — BRUGSCH J D e Porphyrine Leipzig Barth 19

CARPIÉ C Die Porphyrine Leipzig Th m 1336

DUESBERG I Zur Physiologie und Pathologie des Hamoglobinstoffwechsels Referat auf dem 54 Kongr f inn Med Verh 371 (1948 4)

FISCHER H u H ORTH Die Chemie des Pyrrols 1 Halfte Leipzi Akad Verlags gesellsch 1937 — FELIX K Physiologische Chemie S 113 und 333 Heidelberg Quelle u Meyer 1951

HAUROWITZ F Der Blutfarbstoff und seine Derivate im Fortschr d r Biochemie 1938 bis 194 S 106 Basel New York Karger 1948 — HEILMEYER L Der Hamoglobinstoffwechsel und seine Beziehung zur Blutbildung und Blutzerstorung in Hdb d Inn Med 3 Aufl II (Blutkrankheiten) S 48 (194) mit H BEGEMANN 4 Aufl S 154 (1951) — HILLER E Der Blutabbau im Lichte modern r Betrachtun Dt h med W chr 1949 493

KAMMERER H Ausgewähltes uber Porphyrin Hamatin Ham Verbindungen 54 Kongr f inn Med Verh S 388 (1948/49)

LEHNHARTZ L Chemische Physiologie 8 Aufl S 94 Berlin und Heidelberg Springer 1948

REMINGTON C Amino acides in relation to h noglobin synthesis Exper Med a Surg 1 121 (1954) SCHMID I S SCHWARZ u C J WATSON Neuere Ergebnisse auf d m Gebiete der Porphyrien Act haemat 10 150 (19 3) STI H W Dt ch med Wschr 19 119

VANNOTTI A Der Eisenstoffwechsel und seine Klinische Bedeutung Basel Schwabe 194 — Porphyrins Their biologic and chemical importance London Hilger and Watts 1954

ZEILE K Aus der Chemie des Blutfarbstoffs Referat auf dem 54 Kongr f inn Med. Verh S 357 (1948/49)

Einzelarbeiten

ALTMAN K J and others J of Biol Chem 1 C 319 (1948) u Arch Bioch 80 399 (195)

BINGOLD K Blutkatalase und Wasserstoffsuperoxyd als wirkende Kräfte beim Blutabbau Frg inn Med 60 1 (1941) — Klin Wschr 1934 Nr 41 — Entstehung des Lentdyoponts und seine Bedeutung fur den Hämoglobinstoffwechsel Verh d 54 Kongr f inn Med 413 (1948/49) — BRUGSCH J Dt h Arch f klin Med 1J 4 5 (1949) u Endocrin 31 61 (19 4) — BLOCK E K and D RITTENBERG J of Biol Chem 159 4 (194)

CLARK D and A BRUNSWIG Proc Exper Biol 4J 329 (194)

FISCHER H Chem Ber 60 2611 (19)

GRINSTEIN M S SCHWARTZ and C J WATSON J of Biol Chem 1 3 3 (194) — GRINSTEIN M M D KAMEN and C V MOORE J of Biol Chem 1 4 6 (1948)

HUFF J and W PALZWEIG J of Biol Chem 1 345 (1944)

KÄMMERER H Dts h Arch klin Med 14 (19 4) — KIESE M Zur Pathochemie des Blutfarbstoffs D Arch inn Med 19 44 (1949)

LANG K Arch exper Path u Pharmakol 1 1 4 (1933) — LANGEN DE C D Acta med scand (Stockh) 133 3 (1949) — LONDON J M D SHEMIN and D RITTENBERG J of Biol Chem 1 3 79 79 (1948)

REMINGTON C Exp Med u Surg 1 121 (1954)

SCHUMM O Z physiol Chem 133 309 141 153 (19 4) — SIEDEL W u H MOLLER Z physiol Chem 9 113 137 (1933) — SNELL F Fb 1 1 313 (1944) 1 431 (1945) — Ann Rev Biochem 1 3 (1946) — SHEMIN D and D RITTENBERG J of Biol Chem 1 9 567 (194) 166 1 (1946) — SHEMIN D and CH S RUSSEL J Amer Chem Soc 48 3 (19 3) — SCHRECK H Th Klin Wschr 1934 1 1 334

VANNOTTI A Schweiz med Wschr 1949 61

WALDENSTROM J Acta med scand. (Stockh) 81 (1934) — Dtsch Arch f inn M 1 1 38 (193) — Z physiol Chem (Suppl) 2 3 (1936) — WATSON C J S SCHWARTZ and V HAWKINSON Blutkatalase und Wasserstoffsuperoxyd als wirkende Kräfte beim Blutabbau J of Biol Chem 1 345 (194) — WILLIAM R Ann Rev Biochem 1 304 (1943) — WILLIAMS I H MASON H CUSICK, P WILLER J Nutr 361 (1943)

Symptomatologie Verlauf Pathologische Anatomie Diagnose Prognose und Therapie

Zusammenfassendes bei (Z)

Einzelarbeiten

ABRAHAMS A C J GAVEY and N F MACLAGAN Brit Med J 327 (1947) — ASSMANN H Die klinische Röntgendiagnostik innerer Krankheiten 6 Aufl (1950)
BINGOLD K u W STICH Münch med Wschr 1950 I — BRUGSCH J Erg inn Med 51 86 (1936) — BRUNSTING L A and L MASON Arch of Dermat 60 66 (1949)
DANNENBERG W u H REINWEIN Dtsch Arch f klin Med 202, 214 (1955) — DAVIES D Brit Med J 846 (1949) — DEAN G and H D BARNES Brit Med J 89 (1955) — DOBRINER K J of Biol Chem 113 1 (1936) — DUESBERG R Arch exper Path u Pharmakol 174 305 (1934)
ERLANDSON und LUNDQUIST zit bei WALDENSTRÖM
FINDLAY G H and H D BARNES Lancet 846 (1950) — FISCHER H Z physiol Chem 97 106 (1916) 98 78 (1916) — Chem Ber 60 2611 (1927) — FISCHER H u MEYER BETZ Z physiol Chem 82 96 (1912)
GARROD A E J of Path 1 187 (1893) — GENNES L DE et collab Ann de méd 50 56 (1949) — GIBSON Q H and others Brit Med J 275 (1950) — GOLDMAN S M and M H KAPLAN Ann Int Med 34 415 (1951) — GRAFE E and C TROPP Contributions to medical Res Annivers Vol 65 Birthday of J K PRATT S 914 Lancester Lancester Press 1937 — GRAY CH H Arch Int Med 85 459 (1950) — GOTTRON H u T ELLINGER Arch f Dermat 164 11 (1931) — GROTEPASS W Z physiol Chem 205 193 (193) — GÜNTHER H Dtsch med Wschr 1911 1771 u Dtsch Arch klin Med 105 89 (1911) (Fall Petry) u 134 257 (1920)
HAUSMANN W Wien klin Wschr 1909 18 0 — HED P Acta med scand 151, Suppl 303 5 (1955) — HEINECKE E Inaugur Dissert Göttingen 1912 — HOESCH K Dtsch med Wschr 1947 252 — HOLLAND u SCHÜRMEYER zit bei VANNOTTI (Z) S 639 (1944)
KAMMERER H Klin Wschr 1930 1658
LANGECKER Z physiol Chem 115 1 (1921) — LAEJANSKO zit bei VANNOTTI (Z) (1944) S 637 — LINDNER G C Lancet 649 (1947) — LUTHY Schweiz med Wschr 1933 1149 — LUPS S u C P VAN DIJK Ned Tijdschr Genesk 1950 1720
MARKOWITZ, M Annal int Med 41, 1170 (1954) — MASON and FERNHAM Arch Int Med 47 467 (1931) — MEYER BETZ FR Dtsch Arch klin Med 112 476 (1913) 151 85 (1927) — MÜLLER C A Presse med 63 1711 (1955)
RANKING and PARDINGTON Lancet 207 (1920) REINWEIN H Med Klin 1948 666 — Krankheiten des Stoffwechsels und der inneren Sekretion in Lehrbuch der inneren Mediz herausgeg von H DENNIG 1 Aufl Bd I S 638 Stuttgart Thieme 1950 und 2 Aufl Bd I S 476 Stuttgart Thieme 1952 — ROCHE J et Y DERRIEN C r acad Sci 214 192 (194)
SAILLET Rev Med 16 542 (1896) — SCHEELS H. TH. Klin Wschr 1954 171 und 334 — SCHUMM O Z physiol Chem 133 308 (1924) 141 123 (1924) — SHEMIN D and D RITTENBERG J of Biol Chem 581 (1945) — SNAPPER J Berl klin Wschr 600 (1921) — Dtsch med Wschr 1922 619 — Klin Wschr 1925 561 — SWINEY P P Mc and others Biochemic J 46 147 (1950) — STICH W Dtsch med Wschr 1950 1717 — Münch med Wschr 1952 841 — STICH W u H GOTZ Dtsch med Wschr 1955 20 — SZANTO J u J BODU Org Hetil 946 (1954) ref Congr Zbl 157 44 (1956)
THIEL, W Dtsch Ges inn Med Verh S 81 (1933) — THOSTDORF E Z f N rv 1 0 130 (1953)
VISHER J S and C K ALDRICH Psychosomat Med 16 163 (1955)
WALDENSTRÖM J Act med scand 83 281 (1934) und Dtsch Arch klin Med 178 38 (1935) — WALDENSTRÖM J and VAHLQUIST Acta med scand (Stockh) 117 1 (1944) — WEISS H Dtsch Arch klin Med 149 255 (1925) — WEHRLE J Nervenarzt 26 61 (1955)
ZEILE K Erg Physiol 35 498 (1933)

V Die Störungen des Wasser- und Mineralhaushaltes

Ungeheuer mannigfaltig sind die Veränderungen welche der Umsatz der anorganischen Stoffe (Wasser und Mineralsalze) im Laufe der verschiedensten Krankheiten insbesondere von Nieren und Kreislauforganen erfährt Von älteren zusammenfassenden Darstellungen erwähne ich vor allem diejenigen von E MEYER W NONNENBRUCH J K PARNAS u R SIEBECK im Hdb d norm u pathol

Physiol Bd 17 (Correlationen III) Berlin J Springer (1926) owie die neusten Referate von H W Bansi E Haus u F Jahn H Hungerland J Kühnau A F Müller u H Pfleiderer auf der gemeinsamen Tagung der deutschen Gesellschaft fur Balneologie Bioklimatologie und physikalische Therapie in Gemeinschaft mit den Schweizerischen Ge ellschaften fur Balneologie und Klimatologie und Physikalische Medizin und Rheumatologie in Lugano Oktober 1955 (abgedruckt in der Z f angewandte Bader und Klimaheilkunde 3 Jahrg H 1 Febr 1956) ferner die Zusammenfassungen von J Kuhnau u A Jores (1955) das Referat von H Aeti mit neuester Lit (Dtsch med J 7 Jahrg H 13 S 429 (1956) und hinsichtlich des Wasserhau haltes die ausgezeichnete Zusammenfassung von J R Robinson (1955)

Es gibt kaum eine Kranl heit die nicht von Anomalien des Was er und Mineral stoffwechsels begleitet wird aber als eigentliche Stoffwechselkrankheit auf diesem Gebiete gilt nur der Diabetes insipidus und daher oll nur er im folgenden zur Darstellung kommen

Der Diabetes insipidus

a) Definition und allgemeine Vorbemerkungen

Man versteht unter Diabetes in ipidus eine durch primare Storungen der Regulationsmechanismen auf dem Gebiete des anorgani chen Stoffwechsels be dingte Krankheit mit dem charakteristischen Merkmale der Polyurie Der Name erinnert an die Zeit der primitiven medizini chen Diagnostik in der noch die Zunge zu Rate gezogen wurde Seit Galen galten Diabetes mellitus und Diabetes insipidus als eine Einheit erst Peter Frank hat 1794 die Abtrennung der nicht schmeckenden Harnflut vorgenommen Nach Marx (Z) scheint schon Avicenna (1020) die Krankheit *gekannt u haben*

Die von den alteren Arzten des fruhen 19 Jahrhunderts angegebenen Poly urien erreichten manchmal exze ive Werte (30—40 Liter/Tag) Vielfach waren auch die gleichzeitig vertilgten Speisemengen enorm So berichtete Trouseau uber einen Kranken der im Hotel Dieu in Paris taglich acht Pfund Fleisch und zwei Pfund Brot zu essen bekam Diese Zahlen sind so monstros daß es uns heute fraglich erscheint ob es sich wirklich um Erkrankungen im heutigen Sinne des Diabetes insipidus gehandelt hat oder vielleicht um eine Kombination mit D mell Sicher waren es nicht reine Formen sondern zum mindesten solche mit Überlagerungen psychischer Natur Nicht jede Polyurie ist ein Diabetes insipidus (D i)

Die Harnmenge des D i ist weitgehend abhangig von der Flussigkeitsaufnahme und diese wieder wird beherrscht vom Durst Ganz analog dem Hunger steuert dieser Trieb beim gesunden Menschen die Wa eraufnahme Er entsteht wahr scheinlich nicht primar in einem Zentrum des Gehirn sondern wird au gelost einmal rein lokal durch Austrocknung von Mund und Rachen dann aber allgemein gewebsosmotisch durch die Eindickung des Blute und dessen dadurch bedingte erhohte molare Konzentration im Gewebe die im wesentlichen durch den Anstieg der Kochsalzmenge bedingt i t Auch neueste Untersuchungen besonders von Holmes u Mitarb (1950—1953) sprechen fur das Primat des Geweb durstes Die Empfindung ist lokali iert in den Anfangsteilen des Magendarmkanals Von dort gehen sicher zentripetale Erregungen zum Gehirn aber zur Loschung des Durstes bedarf es dieser an chemend nicht Wie es Anomalien des Hungers gibt (Hyperappetenz) die in der Gene e der Fettsucht eine Rolle spielen so gibt es auch ein abnorm großes Flussigkeitsbedurfnis eine Polydipsie ohne die normaler weise den Durst auslo enden Vorgange Da der Durst eine bewußte Empfin dung ist spielen Angewohnheiten und psychische Faktoren hierbei eine erhebliche

Rolle. Die Fixierung eines solchen abnormen Durstes wird dabei unterstützt durch die sehr bemerkenswerte Tatsache, daß längere Zeit fortgesetzte abnorme Wasseraufnahme schließlich zwangsweise eine gewaltige Durstempfindung auslösen kann.

REGNIER hat in dieser Beziehung ein heroisches Selbstexperiment angestellt, indem er einige Zeit hindurch absichtlich sehr große Wassermengen von mehreren Litern (über 3) täglich trank. Als er den Versuch abbrechen wollte, bekam er unangenehme Abstinenzerscheinungen analog dem Kranken mit Diabetes insipidus, beherrscht von einem außerordentlich quälenden Durst, der anscheinend durch die nach Abklingen der Harnflut einsetzende Konzentrationssteigerung der Blutchloride bedingt war. Im Gegensatz dazu zeigten allerdings STRAUSS u. KUNSTMANN in ihren experimentellen Vieltrinkversuchen eine heftige Abneigung gegen das Trinken auch hinterher.

Solche und ähnliche Formen der Polydipsie haben mit dem echten Diabetes insipidus nichts zu tun, wenn sie ihn auch oft überlagern. Entscheidend ist der Nachweis einer primären Störung für den Wasser-Salzhaushalt, wobei tiefere Erkrankungen der Nieren, wie schon SENATOR 1876 es mit Recht verlangt, auszuscheiden.

b) Ätiologie und klinische Symptomatologie

Die auslösenden Ursachen der im ganzen nicht seltenen Erkrankung (nach FITZ 0,14% des Krankenmaterials) sind im wesentlichen dreierlei Art: Heredität, organische Schädigungen der Hypophyse, des Zwischenhirns und ihrer Nachbarschaft sowie vielleicht ganz selten einmal funktionelle, die zum Teil vielleicht in der gleichen Hirnregion ihren Sitz haben. Mit A. JORES (Z) kann man drei Formen unterscheiden:

1. die hereditäre,
2. die erworbene organische,
3. die idiopathische Form.

Am bemerkenswertesten ist zweifellos die *hereditäre Auslösung* der Krankheit. WEIL (Vater und Sohn) haben eine derartige Familie mit erblichem D. insipidus durch fünf Generationen hindurch verfolgt. Unter den 220 Mitgliedern waren 35 mit der Krankheit behaftet, wobei das männliche Geschlecht stärker als das weibliche beteiligt war. CAMERER hat noch die 6. Generation des vor 167 Jahren geborenen Ahnen SCHWARZ aus Frischborn in Oberhessen untersucht und zwei weitere Fälle hinzugefügt. Weitere durch Generationen verfolgte Fälle beschrieben in den letzten Jahren E. L. LEVINGER u. R. F. ESCAMILLA (1955) und R. C. MOELIG und P. C. SCHULTZ (1955).

Charakteristisch für diese Form der Erkrankung ist ihr frühes Auftreten in den ersten Lebensjahren und ihre relative Gutartigkeit.

Ich beobachtete mit WEIL jr. zusammen einen fünfjährigen Jungen dieser Familie, der gerichtlich dadurch interessant war, daß es als uneheliches Kind geboren wurde. Im Alimentationsprozesse war die Vaterschaft zunächst ganz unklar und umstritten, bis der Junge am Ende des ersten Jahres so gewaltige Flüssigkeitsmengen trank, daß er dadurch eindeutig seinen Vater, einen Nachkommen des Familienoberhauptes Johann Peter Schwarz, verriet.

Der Vater wurde dann auch gerichtlich verurteilt. Der Junge trank an einzelnen Tagen seines Klinikaufenthaltes (1907 in Heidelberg) täglich mehr Kilogramm Wasser, als die Hälfte seines Körpergewichts betrug.

WEIL jr. hat die Krankengeschichte mit Befunden ausführlich veröffentlicht.

Den Höhepunkt erreicht in den hereditären Fällen der Durst und demgemäß auch die Urinausscheidung meist im 3. Lebensjahrzehnt. Jenseits der 50er Jahre lassen die Erscheinungen gewöhnlich nach, doch trank der älteste damals (1907)

noch lebende Diabetiker der von WEIL beschriebenen Familie noch 15 Liter täglich und entleerte in Pausen von 2½ Std jeweils 210 cm³ Harn Zwei Mitglieder die auch die Krankheit schon als Säuglinge zeigten wurden 87 und 92 Jahre alt

Auch LACOMBE der erste Beschreiber (1841) SCHERPER GÄNSSLEN u FRITZ die eine Familie bis ins 17 Jahrhundert zurückverfolgen konnten und ELLERMANN (?6 Fälle unter 73 Mitgliedern) haben zu dieser Gruppe wertvolle Beiträge geliefert HANHART stellte (1940) aus den letzten 100 Jahren 169 Fälle aus ?5 Sippen zusammen 108 davon waren Männer Die Vererbung ist einfach dominant Wir haben hier ätiologisch zweifellos eine Sonderform vor uns klinisch unterscheidet sie sich nicht von zahlreichen Fällen nichthereditärer Genese

Von organischen Auslösungen sind vor allem Traumen insbesondere Schußverletzungen (so der bekannte Fall von E FRANK) Schädelbasisfrakturen ferner Encephalitiden (wie in einem unserer Fälle mit E lethargica) Geschwülste Blutungen Abscesse Cysten der Hypophyse und ihrer Nachbarschaft insbesondere des Zwischenhirns zu erwähnen Eine Basilarmeningitis gleichgültig ob luischer tuberkulöser oder epidemischer Form kann genau so wirken Auch lymphogranulomatose leukämische gummöse aktinomykotische und lipoidotische (HAND SCHÜLLER CHRISTIANIsche Krankheit) Prozesse sind als auslösende Ursachen beschrieben worden

Erwähnt sei auch D i bei Mißbildung der ableitenden Harnwege

Neben diesen beiden ätiologisch gut charakterisierten Gruppen gibt es aber Fälle deren Entstehung dunkel ist Die wenigen derartigen bisher autoptisch verfolgten Fälle ließen keine sicheren Veränderungen erkennen sind aber anscheinend nie mit den modernen feinen Methoden der Hirnhistologie untersucht worden So läßt es sich vorläufig nicht entscheiden ob hier nicht doch feine Strukturveränderungen vorliegen oder ob man funktionelle Störungen vielleicht in den gleichen Gebieten die in anderen Fällen anatomisch erkrankt gefunden wurden annehmen muß Bemerkenswert ist daß manche dieser Fälle sich an Infektionskrankheiten wie Scharlach Masern Diphtherie Gelenkrheumatismus Influenza selbst infektiöse Magendarmkatarrhe usw anschließen Für solche Fälle trifft wohl vorläufig die Behauptung von BERBLINGER (1932) zu daß die hypophysäre oder encephale Genese sich anatomisch bisher nicht beweisen läßt

Im *klinischen Bilde* dominiert durchaus die Polydipsie und die Polyurie Mengen von ?0 Liter und mehr sind keine Seltenheiten Bei kleinen Kindern kann die Menge des täglich aufgenommenen Wassers manchmal fast die Größe des Körpergewichts erreichen Der Zwang zur Wasseraufnahme ist oft so elementar daß er mit allen Mitteln zur Befriedigung drängt Eine besondere Berühmtheit in dieser Beziehung hat eine Krankenbeobachtung von STRUBELL aus der Jenaer Klinik erlangt Dieser vom Wasser abgesperrte Kranke trank einmal 1400 cm³ seines eigenen Urins ein andermal erreichte er nach Ausreißen von zwei großen Eisenstangen über das Dach die nächste Wasserleitung im Wärterinnenzimmer

Die Größe der Harnentleerung kann auch beim gleichen Kranken erheblichen Schwankungen unterworfen sein Sehr merkwürdig ist meist selbst in schweren Fällen der Einfluß eines interkurrenten Fiebers Dabei kann der Harn sowohl nach der quantitativen wie der qualitativen Seite schlagartig ganz normale Beschaffenheit annehmen um nach Sistierung des Fiebers die pathologischen Veränderungen in alter Weise zu zeigen Das spezifische Gewicht der großen Urinmengen ist naturgemäß niedrig es steigt selten über 1005

Entsprechend den gewaltigen Urinmengen sind vielfach die Blasen der Kranken überdehnt Das Entleerungsbedürfnis tritt oft erst ein wenn der Blasenrand bereits am Nabel steht auch zahlreiche Fälle von Enuresis nocturna besonders bei

Eine Kombination von Hypothyreose und D. i. als diencephalohypophysärem Syndrom beschrieb kürzlich aus der REINWEINschen Klinik ALSLEY.

Die Rolle der Nebennieren geht aus einer eigenartigen Beobachtung von H. (MERTENS (unter PETTE) (1955) hervor. Hier verschwand ein durch metastatische Zerstorung des Hypophysenhinterlappens entstandener D. i. nach metastatischer Zerstorung auch des Vorderlappens, ließ sich aber durch Injektion von ACTH oder Cortison in wenigen Tagen vorubergehend in voller typischer Form wieder reproduzieren.

Es gibt auch einen meist familiaren *renalen D. i.* Er wurde von FORSSMANN (1947) und WARING entdeckt [Neueste Lit. und eigene Beobachtungen bei LINNEWEH u. Mitarb. (1957).] Er betrifft meist junge Sauglinge und ist charakterisiert durch Erbrechen, Dystrophie, Obstipation und hohes Fieber. Die Prognose ist ungunstig. Nach WARING soll es sich um einen spezifischen Defekt der tubularen Wasserresorption handeln.

d) Stoffwechselpathologie

Das Kardinalsymptom der Krankheit, die Polyurie mit den abnorm niedrigen spezifischen Gewichten, wies von vornherein darauf hin, daß im Zentrum der Erkrankung Storungen des Wasser- und Salzhaushaltes stehen mussen. Obwohl schon STRAUSS 1870 die wichtige Beobachtung der Eindickung des Blutes gemacht hatte, ist die Stoffwechselpathologie des Diabetes insipidus erst in den letzten funfzig Jahren systematisch erforscht worden. Die wichtigsten Erkenntnisse auf klinischem Gebiete verdanken wir vor allem TALLQUIST, E. MEYER (Z) und seinen Schulern VEIL (Z) und MEYER-BISCH (Z), ferner FINKELENBURG, LICHTWITZ, von den VELDEN, LESCHKE, ROWNTREE, MARX (Z) u. a.

Die zahlreichen bisher vorliegenden Untersuchungen, zum Teil aus den letzten Jahren, uber die MEYER-BISCH, THANNHAUSER (Z), FISHER u. Mitarb. (Z), JORES (Z), MARX (Z) u. a. berichtet haben, zeigen eine Menge interessanter, wenn auch widersprechender und deshalb verwirrender Ergebnisse. Bei der Einfachheit der Methodik und der Zuverlassigkeit der Autoren liegen diese Widerspruche in der Verschiedenheit der Einzelfalle und der Fulle der Faktoren begrundet, welche die Stoffwechsellage jeweils beeinflussen. Angesichts der erdruckenden Details konnen daher an dieser Stelle nur die leitenden Gesichtspunkte aufgezeigt werden, die zur stoffwechselpathologischen Charakterisierung von einzelnen Fallen maßgebend sind.

Die dazu notigen Untersuchungen sind nicht sehr zahlreich; sie mussen sich sowohl auf den Harn wie das Blut beziehen. Zunachst ist bei gemischter und genugender Wasserzufuhr Urinmenge und spezifisches Gewicht des I... t in der Tagesmenge zu bestimmen, gleichzeitig auch moglichst Wasser- und K... salzgehalt des Blutes.

Der Wassergehalt ergibt sich aus den Veranderungen von Erythrocyten, Hamoglobingehalt einerseits und refraktometrischer Eiweißbestimmung andererseits am eindeutigsten aus den Trockengewichtsbestimmungen. Eine Abnahme der Werte bedeutet eine Zunahme des Wassergehaltes, eine Zunahme eine Eindickung. Bei der Kochsalzbestimmung, bei der das Serum vorher verascht werden muß, ist die Konzentration das Entscheidende. Die Wasserbilanz ergibt sich aus genauer Bestimmung der Wassereinfuhr, der Urinmenge und zur wichtigen Kontrolle beider des Gewichtes. Dann mussen die gleichen Faktoren im Durstversuch, evtl. nach Belastung mit 10—20 g Kochsalzzufuhr und nach Injektion von Hypophysenhinterlappenpraparaten festgestellt werden.

E. MEYER (Z) sah ursprunglich das wesentliche Kriterium des echten Diabetes insipidus in der Unmoglichkeit einer nennenswerten Steigerung des spezifischen Gewichtes, d. h. der molaren Kochsalzkonzentration der Niere uber den Blutwert

Es zeigte sich aber bald, daß dieses Verhalten nicht generell für alle Fälle gilt (Finkelnburg, Forschbach, Weber u. a.); auch E. Meyer selbst fand in Urineinzelperioden und im Fieber Abweichungen.

Daher wandten sich die Untersuchungen bald dem Studium des Blutes als des Spiegels der intermediären Stoffwechselprozesse zu. Veil hatte zuerst vorgeschlagen, die Chlorretention im Blute zum Kriterium für die *Klassifizierung* zu wählen. Er unterschied eine hyperchlorämische und eine hypo- bzw. normochlorämische Form. Obwohl diesem Faktor sicher nicht die grundlegende Bedeutung zukommt, die Veil ihr beilegte, sondern sein Verhalten mehr ein sekundäres Symptom der Störungen darstellt, so seien doch die Charakteristica der beiden Gruppen kurz mitgeteilt. Als Normalwerte gelten 350—400 mg Cl oder 565—640 mg % NaCl (Marx).

Die hyperchlorämische Form ist nach Veil gekennzeichnet 1. durch Hyperosmose im Blut, 2. Hyperchlorämie, 3. starke Labilität der Wasserbilanz, 4. Erschöpfung der Wasserbestände des Körpers im Durstversuch, 5. Senkung der Harnmenge und Steigerung des spezifischen Gewichts durch Hypophysininjektion, 6. Reaktion auf kochsalzarme Kost, nicht auf Theophyllin.

Demgegenüber ist die normo- oder hypochlorämische Gruppe charakterisiert durch 1. Neigung zu Hypoosmose des Blutes, 2. zu Hypochlorämie, 3. stabile, mehr oder weniger fixierte Wasserbilanz, 4. Erhaltung des Wasserbestands des Organismus, evtl. sogar Neigung zur Retention im Durstversuch, 5. keine Reaktion des Harns auf Hypophysin und kochsalzarme Kost, 6. vorübergehende Beeinflußbarkeit durch Theophyllin.

Wenn auch nur ein relativ kleiner Teil aller Fälle von Diabetes insipidus in dies Schema sich einfügen läßt und hin und wieder sogar ein Einzelfall in seinem Verlauf bald in die eine, bald in die andere Gruppe zu rechnen ist, wie es z. B. bei unseren beiden letzten Kranken der Fall war, so hat die Veilsche Klassifizierung vorläufig mangels einer besseren praktisch doch manchmal für die stoffwechselpathologische Charakterisierung mancher Fälle von Diabetes insipidus eine gewisse Bedeutung. Von manchen Autoren wie z. B. Umber, Falta (Z) und Krehl wird sie allerdings abgelehnt. Sie verzichten lieber wegen der Vielfältigkeit der klinischen Bilder auf jede Einteilung.

E. Meyer (Z) hat auch die Reaktion des Blutes auf einen größeren Aderlaß als Charakteristicum herangezogen. Normalerweise kommt es nach diesem Eingriffe für etwa 24 Std. zu einem vermehrten Einstrom von Wasser mit Zunahme des Chloridgehaltes im Blut. Bei einigen von Meyer (Z) und Meyer-Bisch (Z) untersuchten Fällen fehlte diese Chloridzunahme, so daß angenommen werden muß, daß die einströmende Gewebsflüssigkeit stark hypotonisch war, was für Störungen im Austausch zwischen Blut und Gewebe spricht. Da in diesen Fällen gleichzeitig eine Hypochlorurie, mithin auch eine Ausscheidungsstörung der Nieren vorlag, so haben E. Meyer u. Meyer-Bisch hier von einer Kombinationsform gesprochen.

Während sich das Stoffwechselprofil der hyperchlorämischen Fälle im großen und ganzen ziemlich scharf abzeichnet, können die hypochlorämischen Fälle doch oft recht große Verschiedenheiten aufweisen. Das gilt vor allem für die Kochsalzkonzentration im Harn. Nach Veil (Z) sollten die hypochlorämischen Fälle meist mit einer hohen Kochsalzkonzentration im Urin einhergehen. Das scheint aber nur für einen kleinen Teil der Fälle zu gelten, da nach Beobachtungen von Allen, Zadek sowie Meyer (Z) und Meyer-Bisch (Z) eine zum Teil recht erhebliche Hypochlorurie bestand, was auf den Hauptsitz der Störungen in den Nieren hinweist.

Diese Mannigfaltigkeit und Kompliziertheit der Befunde, die fast mit jedem eingehend untersuchten neuen Kranken wächst, wird wohl nur verständlich, wenn man mit den besten Kennern der Krankheit [Lit. bei Meyer-Bisch (Z)] annimmt, daß sowohl das Gewebe als auch die Nieren der Sitz der Störung sein können, daß

in einzelnen Fallen die Schadigung nur einfach ist in vielen aber wechselnde Kombinationen vorliegen Aber auch dann bleibt noch ein großer Pest fur den man mit MEYER BISCH (Z) wohl die Hypothese machen muß daß die enge Bindung in der sonst Wasser und Salzstoffwechsel selbst im kranken Organismus stehen gelost ist so daß beide Komponenten isoliert geschadigt sein konnen

Es fragt sich nun ob die genetisch verschiedenen Formen auch stoffwechsel pathologisch sich unterscheiden lassen Hinsichtlich der hereditaren Form liegen noch zu wenig umfassende Untersuchungen nach den neueren Gesichtspunkten vor Bei einem Kranken (5½jahrigen Jungen) den ich mit WEIL jun beob achtete bestand zwar eine Einschrankung der Konzentrationsfahigkeit der Nieren aber keine Unfahigkeit Die spezifischen Gewichte gingen bis 1 008 die NaCl Konzentration bis 0 215% hinauf das Blut wurde nicht untersucht Wir konnen uber diese Form also vorlaufig noch nichts aussagen Bei den anderen Gruppen sind bisher die Befunde so wechselnd daß keinerlei stoffwechselpathologische Charakteristica zu bestehen scheinen

Die ubrigen Stoffwechselkomponenten bieten weder Interesse noch Besonder heiten Der Gesamtstoffwechsel ist bei unkomplizierten Fallen nicht verandert Ebensowenig zeigt der Eiweißumsatz Anomalien Die fruher vielfach gefundenen starken Stickstoffausscheidungen sind nicht etwa der Ausdruck eines vermehrten Eiweißzerfalls sondern die Folge der oft sehr erheblichen Nahrungsaufnahmen Was die Partialausscheidungen der einzelnen N haltigen Komponenten betrifft so ist bemerkenswert daß bei ausgesprochener Konzentrationsschwache fur Kochsalz die Harnstoffausscheidung anscheinend meist nicht gestort ist (LICHTWITZ u a) Die vereinzelt gefundenen Anomalien in der Purinentleerung haben wie schon E MEYER es annahm mit der diabetischen Storung als solcher nichts zu tun son dern sind wohl einer gleichzeitigen Schadigung des von BRUGSCH u Mitarb ge fundenen Purinzentrums im Zwischenhirn zur Last zu legen jedenfalls scheinen sie bisher nur bei Fallen mit organischer Hirnschadigung gefunden zu sein

Die entsprechenden Erwagungen gelten erst recht fur eine gleichzeitig bestehende Glykosurie die auf eine Lasion des Zuckerzentrums zuruckzufuhren ist

e) Vorstellungen uber Sitz und Pathogenese der Erkrankung

Die Bemuhungen etwas uber die Natur und die Genese dieser merkwurdigen Erkrankung zu erfahren kamen von drei Seiten der pathologischen Anatomie der experimentellen Pathologie und aus den Studien an den Kranken

α) Pathologisch anatomische Befunde

Die pathologische Anatomie schien in erster Linie berufen etwas uber den Sitz des D i auszusagen Es fehlt auch nicht an Sektionsbefunden H MARX (Z) stellte in seiner ausgezeichneten Darstellung (1941) seit dem beruhmten Befunde von E FRANK mit der isolierten Schußverletzung der Hypophyse (1910) uber funfzig Arbeiten mit Sektionsbefunden zusammen und seitdem sind noch zahlreiche weitere hinzugekommen so vor allem die Beobachtun gen von GAGEL (1941) und GAUPP jun (1944) ohne prinzipiell Neues zu brin gen FINK (1926) hat allein 107 obduzierte Falle gesammelt 63% davon betrafen Tumoren der Hirnbasis oder der hinteren Schadelgrube 13% Syphilis (Basal meningitis Gummen in oder auf der Hypophyse) 8% entzundliche Prozesse in der Hypophysengegend 6% tuberkulose oder andere Basalmeningitiden und 10% Traumen MARX (Z) teilt sehr zweckmaßig die Sektionsbefunde in zwei große Gruppen ein Die erste umfaßt solche Falle in denen ausschließlich oder vor wiegend die Hypophyse befallen war die zweite solche mit Veranderungen des Hypothalamus oder des Tuber cinereums bei unveranderter Hypophyse Die

zweite Gruppe ist die größere Die Brauchbarkeit des großen Sektionsmaterials für die Frage nach dem Sitz der Erkrankung ist durch zwei Faktoren erheblich eingeschränkt Einmal ist die Zahl der Fälle in denen Hypophyse oder Zwischenhirn isoliert geschädigt waren relativ gering Meist war auch die Nachbarschaft mehr oder weniger schwer mitbetroffen Vor allem aber fehlen bei den älteren meist nur makroskopisch beschriebenen Fällen feine histologische Untersuchungen von Hypophyse und vor allem vom Zwischenhirn Dazu kommt daß manche obduzierten Kranken klinisch nicht näher untersucht waren Wichtig ist zunächst die Feststellung daß bisher anscheinend kein genau untersuchter Fall von D i seziert wurde an dem nicht irgend ein pathologischer Befund am vermutlichen Sitz der Erkrankung festgestellt wurde Damit fällt die Berechtigung fort eine primär idiopathische Form ohne organische Basis von einer sekundären mit pathologischen Befunden zu unterscheiden wie es früher oft geschah

Besonderes Interesse verdienen die fast identischen auch klinisch gut untersuchten Fälle von GAGEL u GAUPP jun in Kombination mit Fettsucht und vorzeitiger Menopause Zugrunde lag eine wahrscheinlich luische Granulationsgeschwulst des Hypothalamus In beiden Fällen fanden sich schwere Zerstörungen der Nuclei supraoptici und N paraventriculare Im Falle von GAGEL wurde die Neurohypophyse leider nicht untersucht In der Beobachtung von GAUPP erwies sie sich als hochgradig atrophisch Die Nervenfasern waren weitgehend geschwunden das faserige Bindegewebe war stark vermehrt Die Zahl der Adenopituicyten war sicher nicht vermindert eher vermehrt

Die Zerstörung der genannten Kerne hatte zum Verluste der Sekretion des antidiuretischen Hormons geführt Die 6 Jahre bestehende Krankheit die ganz plötzlich zum Tode führte ging im Leben mit subfebrilen Temperaturen hochgradiger Schlafsucht myxödematösen Erscheinungen und sehr schmerzhafter spastischer Spinalparaparese einher Sie reagierte auf Hinterlappenpräparate

Die spärlich vorhandenen Zellen waren normal strukturiert Bilder retograder Zellveränderungen oder von Zelluntergang fehlten Es wurde auf eine Abnahme marklo er Nervenfasern im Hypophysenstiel geschlossen

In Verbindung mit der später noch zu besprechenden Theorie von RANSON (Z) muß man daher annehmen daß das Wesen des hereditären D i in einer anlagebedingten Unterentwicklung (Hypoplasie) des Nucleus supraopticus und des von ihm ausgehenden Tractus supraopticus hypophyseos seu hypothalamo-hypophyseus anterior (GAUPP) zur Hypophyse gelegen ist Dadurch ist die Neurohypophyse gehemmt und es kann nicht genügend Antidiuretin gebildet werden so daß es zur Polyurie kommen muß

Das größte Interesse bieten zweifellos die hereditären Fälle weil sie die Krankheit in reinster und schwerster Form unabhängig von anderen Gehirn oder Hypophysenschädigungen darbieten Hier liegen nur 2 in vielen Punkten übereinstimmende histologische Befunde bei makroskopisch intakten Organen vor Der erste Fall stammte aus der von GAISSLER u FRITZ beschriebenen Sippe und betraf einen 40jährigen Mann der an Ulc ventriculi starb Hier wurde eine Hypoplasie des Nucleus supraopticus und des N paraventricularis mit Ganglienzellenverarmung in diesen Kerngebieten gefunden Hypophyse angeblich nicht verändert

Den 2 Fall sezierte K GAUPP jun (1941) Auch er fand einen deutlichen Zellschwund des N supraopticus und in geringem Grade auch des N paraventricularis neben einer Schrumpfung des Hypophysenhinterlappens

Von sonstigen Befunden bei sekundärem nicht hereditärem D i seien folgende hier erwähnt

In einem Falle von SCHELDER wurden lediglich in der Hypophyse nur mikroskopisch faßbare lymphocytäre Infiltrate gefunden LINSCHERLE u MAGNI sahen bei

intakter Hypophyse bei ihrer Sektion lediglich einen encephalitischen Herd im Tuber cinereum ZADEK berichtete uber 3 auch klinisch genau untersuchte Falle davon 2 sehr schwere In 2 waren nur der Hinterlappen der Hypophyse und die pars intermedia erkrankt die angrenzenden Gehirnteile frei Im 3 waren sowohl der hintere Mittellappen wie die hypothalamischen Zentren zerstort ZADEK sucht aus seinem Befunden Beziehungen zwischen klinischem Bilde und Topograph des Krankheitsbildes abzuleiten Er ordnet dabei die Storung der Wasserbindung in Gewebeden Zwischenhirnschadigungen zu Ein verschiedenes anatomisches Substrat fur die von VEIL unterschiedenen beiden Formen die hyper und die hypochlorurische hat sich bisher nicht finden lassen da die Befunde nicht eindeutig waren

Wichtig sind die Beobachtungen und Schlußfolgerungen von v HANN (1918) Bei der anatomischen Kontrolle von 17 D i Fallen der Literatur fand er eine besonders schwere Erkrankung bei Erhaltensein des Vorderlappens und isolierter Zerstorung des Hinterlappens wahrend in 9 Fallen in denen Vorder und Hinterlappen zerstort waren ein D i gar nicht in die Erscheinung trat Er schloß daraus daß der Vorderlappen eine diuretische Substanz bildet die dem Inkret des Hinterlappens entgegengesetzt sei In dem gleichen Sinne sprach JACOBI von einem Antagonismus von Vorder und Hinterlappen Mit dieser Hypothese wurde dem Hinterlappen in der Genese des D i die Bedeutung zukommen daß der in ihm gebildete antidiuretische Faktor fortfallt und so das diuretische Prinzip des Vorderlappens ubermaßig in die Erscheinung tritt

Die interessante Hypothese v HANNS ist auch heute noch stark umstritten doch soll darauf erst spater in Verbindung mit tierexperimentellen Versuchen eingegangen werden

Eine weitere wichtige Entscheidung brachte die pathologische Anatomie hinsichtlich der Nieren Ganz entsprechend den negativen Befunden des Harns hinsichtlich Eiweiß und Formelementausscheidung im Leben finden sich auch post mortem bei Jugendlichen niemals Veranderungen an den Nieren abgesehen von einer maßigen Vergroßerung die erst allmahlich einsetzt was besonders bei der hereditaren Form fast erstaunlich ist Bei alteren Individuen konnen Kombinationen mit accidenteller Sklerose oder sonstigen unspezifischen Nierenkrankheiten vorliegen Die Nieren sind das Vollzugsorgan der Krankheit aber nicht deren Sitz Auch die Kreislauforgane vor allem das Herz werden trotz der gewaltigen Arbeitsleistungen in unkomplizierten Fallen auch anatomisch als intakt befunden Insbesondere gilt das auch fur die hereditare Form

Sehr oft sind außer der Hypophyse auch andere Inkretdrusen betroffen wie z B bei Kombinationen mit Diabetes mell oder Dystrophia adiposogenitalis auch in dem im Diabetes mellitus Kapitel beschriebenen Falle in dem wegen des kurzen Aufenthaltes in der Klinik leider keine genauen Untersuchungen angestellt werden konnten lagen die Dinge so

Überblickt man das bisher vorliegende Obduktionsmaterial so laßt sich mit Sicherheit feststellen daß die Veranderungen entweder die Hypophyse oder bestimmte Teile des Hypothalamus betreffen Es ist aber vorlaufig unmoglich bestimmte Partialschadigungen des Wasserhaushaltes bestimmten anatomischen Lasionen zuzuordnen wie z B B ZADEK in geistvoller Weise es will wenn er die Storungen des Austausches zwischen Gewebe und Blut auf Lasionen des Zwischenhirns zuruckzufuhren sucht

β) Experimentelle Untersuchungen bei Tieren

Die experimentelle Pathologie hat vor der deskriptiven den großen Vorteil voraus daß sie isolierte Schadigungen an ganz bestimmten umschriebenen Stellen setzen und deren Einwirkung studieren kann Die pathologisch anatomischen

Befunde legten von vornherein den Ge lanken nah daß beim Diabetes in ipidus eine zentralnervöse oder hormonale S h idigung de Regulation mechanismus für den Was er Salzstoffwechsel vorlieg n mu E gilt al o zunächst die Frage nach d r Existenz solcher Zentren experim nt ll zu ntscheiden (Lit bei F GRAFF u SPIEGEL) Hierfür lieferten sch n di l ruhmt n Piqure Ver uche von CLAUDE BERNARD das erste richtung g l nd Mater l BERNARD fand bei seinen Zuckerstichexperimenten öfter unabhän g v n d r Glykosurie a scheidung Polyurien die er auf nervösen Nierenreiz zurückführt D r ten die einen echten D i durch Verletzung des Tuber cin reum zeu n k nnten waren 1913 CAMUS u ROUSSY ECKHARD KAHLER LESCHCKE Versuch u c halten bei am Boden des vierten Ventrikels gelegene Stell nah r zu l k h r r n versucht und Polyurien auch von anderen Orten (Corpu mammilla Fo ubthalamica Infundibulum Thalamus Gyrus hmor l n f l u b h n l s Kleinhirns usw) au gelöst Besonders bedeutungsv ll f l fur di Fest llung Diabetes in ipidus war die Feststellung von F MEYER u JUNGMANN daß Stichverletzungen der oberen Medulla oblongata auß r zu ein l Diur nu h zu ner vermehrten Koch alz ausfuhr fuhren konnen V n Bi s n Du u F w wurde die er Salztisch näher in die Gegend der l imu r t u l ulae t kalt r t Als Sitz der Schadigung bei Diabetes insipidus k mmt ja n S ll all din n ht in Betracht da bei dieser Krankheit ja gerad di K h d l n n der Niere n fehlt Besonders wichtig sind die von etw h h n f ten Im Tub r cinereum ausgelösten jahrelang dauernden P lyur n f n Hund mit den Zeichen d s echten Diabetes insipidus in den Experiment n v n Cam u l s nach Hypophysenentfernung BAILEY u BREMER (Citr a skizzierten Formen dies r Polyurien n ch n t allerdings vorlaufig noch unklar Fur einen extrarenalen Angriff spr ch n l ie tatigt Welcher der oben u a (Lit bei TRENDELENBURG) di gl ichfall La n n im Zwischenhirn setzten Fur die Frage des W ges zum Nieren r u ch von LOHR JUNGMANN GOURNAY (Lit bei TRENDELENBURG) l d utung voll daß die von ihm durch Tuber cinereum Stich gesetzten P lyurien auch durch Nierenentnervung nicht unterdrückt werden Die französ ch n Aut r n haben daraus auf eine humorale Übertragung geschl ssen Im Hinbl k auf den Diabetes insipidus liegt zunächst der Gedanke nah r daß die efferente Bahn zum Gewebe geht Dagegen spricht aber entscheidend die Tat ach daß tief Halsmarkdurchschneidung die Hypothalamuspolyurie n ht unterdru kt D mnach mussen bei dieser Stichverletzung entweder Diure e f rd rnd St ff in Blut abgegeben oder die Bildung antidiuretischer Stoff v rhin lert w r l n von BOURQUIN ent chied sich auf Grund von Ver uchen an g kreuzten Hun l fur die erstere M glichkeit Größere Wahrscheinlichkeit hat aber di Annahme v n l TRENDELENBURG u SATO daß der zweite Fall zutrifft S fanden namli h n h Hypophysenentfernung beim Hund im Tuber cinereum zum T il au h in den Corpora mammillaria antidiuretisch wirkende Substanz n l h ich au h ohne den Eingriff in geringeren M ngen nachwei en la n S f lgert n daher daß das Tuber cinereum nach der Hypoph ys ekt mi h Bildung und Abgabe einer antidiuretischen Substanz übernimmt und daß h Z r törung l s Tuber cinereum durch Unterl in lung dieser Hormonabgabe diur t sch wirkt

Die Annahme von TRENDELENBURG u SATO daß auch der Hypothalamus ein antidiuretisches H rm n b f rt wurd zun ch t von vi len Autoren abgelehnt h CAMP jun (1911) erklärte h B funde l durch daß bei der Abtragung der Hypophyse mit l r u l h t n l ank l m Hypothalamus stets Teile der Neurohypophy e anhaften da di Au l uf r les Hinterlappens durch d n Stil in die mediane Eminenz d r ereit r a am Zwischenhirn anliegt sich fortsetzt

Die neusten *Untersuchungen* (1950—1951) von BARGMANN u. Mitarb., besonders HILD, ZETLER u. OPTMANN, haben die TRENDELENBURGschen Befunde in vollem Umfange bestätigt und erweitert. Sie konnten nicht nur im Nucleus paraventricularis, supraopticus und Tractus supraoptico-hypophyseos bei Fröschen, Ratten und Hunden mit der Gomorischen Chromatohämotoxylin-Phloxinfärbung Granula feststellen, die sie mit großer Wahrscheinlichkeit als Inkrettröpfchen ansprachen, sondern auch den Beweis erbringen, daß gerade diese Kern- und Leitungsgebiete und zwar sie allein die 3 wirksamen *Hinterlappensekrete Adiuretin, Oxytocin* und Vasopressin enthalten, wenn auch in weit geringererer Menge als im Hypophysenhinterlappen. Sie *folgern daraus, daß dieser nur der Stapel- und Abgabeort* für die genannten Inkrete ist, die ihrerseits im Hypothalamus gebildet werden. *Man sollte in Zukunft* nicht von Hinterlappen-, sondern von Hypothalamushormonen sprechen. (BARGMANN 1951).

Diese Theorie ist noch zu neu und revolutionär, um schon dazu Stellung zu nehmen. Sie steht und fällt m. E. mit der Entscheidung, ob die mit der Gomorischen Methode gefundenen Granula tatsächlich Se- bzw. Inkrettröpfchen sind oder nicht. Sie wird schwer zu erbringen sein. (Vgl. dazu auch die Arbeit von P. RABE über den Weg des Neurosekrets vom Hypothalamus zum Hypophysenvorderlappen.)

Der Hypophysenzwischenlappen kommt nicht als Quelle des antidiuretischen Hormons in Betracht, wie BIEDL, CUSHING u. a. früher annahmen. Das beweisen Zwischenlappengewebskulturen von ANDERSON u. HAYMAKER, die zwar ein Melanophorenhormon, aber weder eine antidiuretische noch eine uteruskontrahierende Substanz wachsen ließen.

Ein wichtiger weiterer Fortschritt, der sich sehr gut mit den erwähnten Untersuchungen von BARGMANN und seiner Schule sowie ihren Vorgängern PICKFORT u. VERNEY vereinigen läßt, gelang auf experimentellem Gebiete RANSON u. Mitarb., vor allem FISHER u. INGRAM (Z). Mit einer sehr feinen Technik der elektrolytischen Kauterisation bei genauer Einstellung des Kopfes mit Hilfe der *Horsley-Clarke* Apparatur konnten sie bei 85 Katzen, die als Fleischfresser ein geringes *Flüssigkeitsbedürfnis haben und sich daher für derartige* Versuche besonders gut eignen, von scharf umschriebenen Stellen des Hypothalamus einen ausgesprochenen D. i. erzeugen. *Für den positiven Ausfall war entscheidend*, daß bei den Eingriffen der Tractus supraoptico-hypophyseos vollständig durchtrennt wurde. Diese Nervenverbindungen, die vom Nucleus supraopticus *bzw. N. paraventricularis* ausgehen, waren anscheinend unabhängig voneinander von NICOLESCU u. RAILEANU sowie von GREVING schon 1926 entdeckt und genau *beschrieben worden*. Die Durchschneidung dieser anscheinend entscheidenden Bahnen zum Hypophysenhinterlappen führte zu einer Atrophie der zugehörigen Kerne zu einem teilweisen Untergang der efferenten Fasern im Hypophysenstil sowie einer Schrumpfung des Hinterlappens. Es ist also genau der gleiche Befund, wie ihn GAUPP jun. bei seiner Sektion des Kranken mit hereditärem D. i. erhalten hatte.

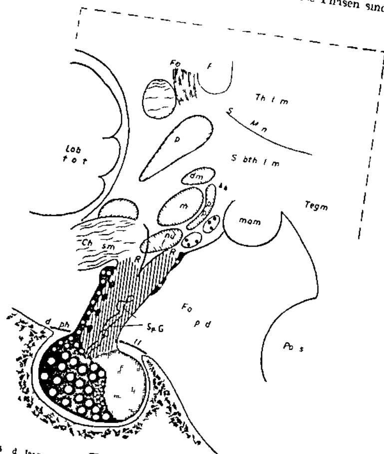
Der Effekt war der gleiche, wenn die Bahnen im Hypothalamus nahe der Kerne *oder im Hypophysenstil unterbrochen wurden*.

Er trat auch ein, wenn die technisch außerordentlich schwierige isolierte Exstirpation des Hinterlappens vorgenommen wurde.

Das folgende Diagramm (Abb. 85 von DIEPEN), das der Darstellung von A. JORES (1950, S. 8) entnommen ist, zeigt die *anatomischen* Verhältnisse in sehr instruktiver Weise und bedarf keiner weiteren Besprechung.

In den genannten wichtigen Versuchen kam es *regelmäßig sehr rasch* nach dem Eingriff zu einer Steigerung der Diurese von 10 auf 500—900 cm³ pro die. Nach 4—8 Tagen klang diese 1. vorübergehende Phase ab, *um nach einer* Latenz von

6—18 Tagen in einen permanenten D i überzugehen Die 1 Phase ist wohl als Reizwirkung der Durchschneidung aufzufassen die 2 Phase als Folge der allmählich eintretenden sekundären D n ti nen Diese Phasen sind charakteristisch für den experimentellen D i



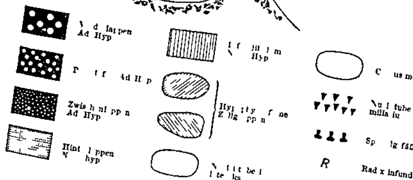


Abb 85 Hyp phy und Hyp thal mu b im M nach DIEPEN
n inf nu l u i f d bul rl vm nu l t m dl ll dm l d m d l
p p n l hyp th peri ntri n t p nu l p t i l rl
nu l p lti u Sp G l g s Spe ialgefäß

Die neusten Untersuchungen (1950—1951) von BARGMANN u. Mitarb., besonders HILD, ZETLER u. ORTMANN, haben die TRENDELENBURGschen Befunde in vollem Umfange bestätigt und erweitert. Sie konnten nicht nur im Nucleus paraventricularis, supraopticus und Tractus supraoptico-hypophyseos bei Fröschen, Ratten und Hunden mit der GOMORIschen Chromalaunhämatoxylin-Phloxinfärbung Granula feststellen, die sie mit großer Wahrscheinlichkeit als Inkrettröpfchen ansprachen, sondern auch den Beweis erbringen, daß gerade diese Kern- und Leitungsgebiete, und zwar sie allein, die 3 wirksamen Hinterlappensekrete Adiuretin, Oxytocin und Vasopressin enthalten, wenn auch in weit geringererer Menge als im Hypophysenhinterlappen. Sie folgern daraus, daß dieser nur der Stapel- und Abgabeort für die genannten Inkrete ist, die ihrerseits im Hypothalamus gebildet werden. Man sollte in Zukunft nicht von Hinterlappen-, sondern von Hypothalamushormonen sprechen (BARGMANN 1951).

Diese Theorie ist noch zu neu und revolutionär, um schon dazu Stellung zu nehmen. Sie steht und fällt m. E. mit der Entscheidung, ob die mit der Gomorischen Methode gefundenen Granula tatsächlich Se- bzw. Inkrettröpfchen sind oder nicht. Sie wird schwer zu erbringen sein. (Vgl. dazu auch die Arbeit von P. RABE über den Weg des Neurosekrets vom Hypothalamus zum Hypophysenvorderlappen.)

Der Hypophysenzwischenlappen kommt nicht als Quelle des antidiuretischen Hormons in Betracht, wie BIEDL, CUSHING u. a. früher annahmen. Das beweisen Zwischenlappengewebskulturen von ANDERSON u. HAYMAKER, die zwar ein Melanophorenhormon, aber weder eine antidiuretische noch eine uteruskontrahierende Substanz wachsen ließen.

Ein wichtiger weiterer Fortschritt, der sich sehr gut mit den erwähnten Untersuchungen von BARGMANN und seiner Schule sowie ihren Vorgängern PICKFORD u. VERNEY vereinigen läßt, gelang auf experimentellem Gebiete RANSON u. Mitarb., vor allem FISHER u. INGRAM (Z). Mit einer sehr feinen Technik der elektrolytischen Kauterisation bei genauer Einstellung des Kopfes mit Hilfe der *Horsley-Clarke*-Apparatur konnten sie bei 85 Katzen, die als Fleischfresser ein geringes Flüssigkeitsbedürfnis haben und sich daher für derartige Versuche besonders gut eignen, von scharf umschriebenen Stellen des Hypothalamus einen ausgesprochenen D. i. erzeugen. Für den positiven Ausfall war entscheidend, daß bei den Eingriffen der Tractus supraoptico-hypophyseos vollständig durchtrennt wurde. Diese Nervenverbindungen, die vom Nucleus supraopticus bzw. N. paraventricularis ausgehen, waren anscheinend unabhängig voneinander von NICOLESCU u. RAILANN sowie von GREVING schon 1926 entdeckt und genau beschrieben worden. Die Durchschneidung dieser anscheinend entscheidenden Bahnen zum Hypophysenhinterlappen führte zu einer Atrophie der zugehörigen Kerne zu einem teilweisen Untergang der efferenten Fasern im Hypophysenstil sowie einer Schrumpfung des Hinterlappens. Es ist also genau der gleiche Befund, wie ihn GAUPP jun. bei seiner Sektion des Kranken mit hereditärem D. i. erhalten hatte.

Der Effekt war der gleiche, wenn die Bahnen im Hypothalamus nahe der Kerne oder im Hypophysenstil unterbrochen wurden.

Er trat auch ein, wenn die technisch außerordentlich schwierige isolierte Exstirpation des Hinterlappens vorgenommen wurde.

Das folgende Diagramm (Abb. 85 von DIEPEN), das der Darstellung von JORES (1955, S. 8) entnommen ist, zeigt die anatomischen Verhältnisse in sehr instruktiver Weise und bedarf keiner weiteren Besprechung.

In den genannten wichtigen Versuchen kam es regelmäßig sehr rasch nach dem Eingriff zu einer Steigerung der Diurese von 10 auf 500—900 cm³ pro die. Nach 4—8 Tagen klang diese 1. vorübergehende Phase ab, um nach einer Latenz von

6—18 Tagen in einen permanenten D i überzugehen Die 1 Phase ist wohl als Reizwirkung der Durchschneidung aufzufassen die 2 Phase als Folge der allmählich eintretenden sekundären Degenerationen Diese Phasen sind charakteristisch für den experimentellen D i

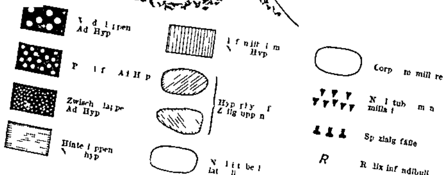


Abb 8 Hypophy d Hyp th l b im M h ael DIE EV
nu inf nu l u f ill l m l nt medi l dm
p p l hypotl pe t l po t p l p ra l d reom d l
u l pra pt us Sp G l g Sp zi lg f ß

Die Schlußfolgerungen die RANSON u Mitarb hinsichtlich der *pathologischen* Physiologie des D i aus ihren Versuchen zogen sind so grundlegend daß sie hier in der Übersetzung von H MARX (Z S 440/4) in extenso mitgeteilt seien

„Das supra opticophysare System reguliert die Bildung des antidiuretischen Hormons in dem nervösen Anteil der Hypophyse Dieser umschließt das Infundibulum und die mediane Eminenz Die Unterbrechung des Tractus supra optico hypophyseos im Hypothalamus führt zu einer Atrophie und funktionellen Inaktivität der Pars nervosa und bewirkt einen Mangel an antidiuretischem Hormon im Organismus Die gleiche Wirkung hat die *Unterbrechung und Entfernung* des Stiles und der medianen Eminenz Auch die Exstirpation der Pars nervosa mit allen ihren Anteilen führt zu der gleichen Senkung des Hormonspiegels *durch Entfernung der Bildungsstätte des Hormons Die Beobachtungen* sprechen dafür daß das antidiuretische Hormon vorwiegend an der Niere angreift und die Bildung übermäßiger Harnmengen verhindert Der Mangel an *die ein Hormon* wie er infolge der beschriebenen Eingriffe eintritt führt zu einer primären Polyurie die von einer sekundären und kompensatorischen Polydipsie gefolgt wird Diese Polyurie ist eine Folge der diuretischen Reize die nicht mehr durch den antidiuretischen Mechanismus gehemmt werden Die Diurese entsteht in Abhängigkeit vom Vorderlappen der Hypophyse und die Polyurie kann als eine Folge der ungehemmten Aktivität dieser Drüse angesehen werden In diesem Sinne kann man den D i als eine Störung des normalen Funktionsgleichgewichtes zwischen Vorderlappen und Hinterlappen ansprechen man kann jedoch nicht von einer gesteigerten Wirkung des Vorderlappens sprechen Der Vorderlappen dürfte seine diuretische Einwirkung durch eine allgemeine Beeinflussung des Stoffwechsels und der Aktivität und nicht durch ein spezifisches Hormon ausüben Der D i stellt eine hormonale Störung dar wenn auch die Bildung des antidiuretischen Hormons unter der nervösen Kontrolle des Hypothalamus erfolgt Der Hinterlappen selbst und nicht die Pars intermedia ist die Bildungsstätte des antidiuretischen Hormons

Die Experimente von RANSOM und seinen Schülern bei Katzen und Affen sind von RICHTER FARR HARE PHILLIPS BIGGARD ALEXANDER bei den verschiedensten Tieren und auch von GAUPP jun bei Meerschweinchen *im wesentlichen* bestätigt Es paßt zu RANSOMS Vorstellungen gut daß HARE u Mitarb (1941) im D i Harne keine antidiuretische Substanz fanden wie der normale Urin sie aufweist

Die Vorstellungen von RANSOM sind soviel ich sehe bisher ziemlich allgemein mit den noch gleich zu besprechenden Ausnahmen akzeptiert worden

Ihr schwacher Punkt scheint mir die Theorie von der Vorderlappenwirkung zu sein PANSOM leugnet daß es ein spezifisches diuretisch wirkendes Vorderlappenhormon gibt sondern nimmt nur eine allgemeine nicht näher gekennzeichnete Stoffwechselwirkung von dieser Stelle aus an wie schon PICHTER vermutet hat Auf welche Weise soll denn diese zustande kommen wenn nicht wie bei jeder Inkretdrüse durch ein Hormon? Gewiß ist ein solches bisher nicht gefunden worden KELLER u a vermuten daß die diuretische Wirkung über das thyreotrope Hormon und die Schilddrüse erfolge FISHER INGRAM u RANSOM (Z) haben dem aber *widersprochen* Trotzdem bleibt aber diese Frage noch ungeklärt wie *auch* neuerdings HEINBECHER u Mitarb (1947) sowie MELLI (1949) betonen nachdem BARNES REGAN u BUENO sowie BIASOTTI und HOUSSAY bei der Diurese durch *Vorderlappenextrakte eine Erhöhung* des Grundumsatzes und bei Entfernung der Schilddrüse ein Sistieren der Diurese feststellten GAEBLER konnte allerdings weder das eine noch das andere bestätigen

Im übrigen macht auch nach EVANS Injektion von Wachstumshormon eine Diurese, *die meist, wenn auch nicht notwendig, mit einer Glykosurie verknüpft ist.*
Erst neue Untersuchungen müssen Klarheit schaffen, auf welche Weise die wohl mit Sicherheit anzunehmende diuretische Wirkung des Hypophysenvorderlappens zustande kommt.

CAGEL u. MAHONEY haben bisher die RANSONsche Auffassung des Hypophysenzwischenhirnsystems abgelehnt, weil sie durch Abklemmung und Abtrennung des Hypophysenstiels weder retrograde Zellveränderungen in dem Nucleus supraopticus noch eine sichere Atrophie des Hinterlappens feststellen konnten. Infolgedessen wurde das Vorliegen eines Tractus supraoptico-hypophyseos, der doch absolut gesichert schien, bestritten. Die Kritiker leugnen nicht, daß gewisse Faserbildungen in jener Gegend vorhanden sind, führen sie aber auf die Launenhaftigkeit der Silbermethode zurück, die es nicht mit Sicherheit gestattet, etwas über Abnahme oder Schwund von markl. losen Fasern im Hinterlappen auszusagen. In einer neueren Arbeit (1947) drückt sich CAGEL allerdings sehr viel vorsichtiger aus, indem er sagt, daß die anatomischen Untersuchungen die Existenz eines Tractus supraoptico-hypophyseos nahelegen, daß aber ein zwingender Beweis für den Menschen noch nicht erbracht sei. BUSTAMENTE (unter SPATZ) bestritt gleichfalls die Existenz des betreffenden Tractus und darüber hinaus jeder Nervenverbindung zwischen Hypothalamus und Hypophysenhinterlappen und nahm an, daß die Hypophyse auch von allein ihre Funktion aufrecht erhalten kann. GAUPP jun. hat anfangs dieser Skepsis zugestimmt, bis er sich durch seine eigenen ausgedehnten Meerschweinschenversuche mit experimentellem D. i. von der Richtigkeit der RANSONschen Auffassung überzeugte. Ich glaube im Hinblick auf die vielen Bestätigungen, daß die Kritik von CAGEL u. *BUSTAMENTE heute kaum mehr aufrecht* zu halten ist.

Auf die noch bestehenden strittigen Fragen hinsichtlich feinster histologischer Veränderungen kann hier nicht weiter eingegangen werden. Für die Diskussion sei *daher auf die angeführten Originalarbeiten verwiesen.*

Wie lassen sich die geschilderten Vorstellungen von der überragenden Bedeutung des *Hypothalamus mit* den *meist* älteren Beobachtungen in Einklang bringen, die von der anderen Seite her, nämlich von der Hypophyse, die Pathogenese des D. i. aufzuklären versuchten? Eine Theorie ist erst dann als bewiesen und gesichert zu betrachten, wenn sie alle einwandfreien Beobachtungen widerspruchslos zu erklären vermag.

Schon VASALE u. SACCHI (1893) fanden nach Exstirpation der gesamten Hypophyse eine Harnflut, doch lagen die Verhältnisse viel komplizierter, als es diese ersten Versuche erscheinen ließen. Eine Aufklärung brachte erst CUSHING mit seinen Mitarbeitern, vor allem CROWE u. HOMANS (1909/10) und GOETSCH. Es zeigte sich, daß die Polyurie nach Hypophysenentfernung nur bei jungen Tieren auftrat und auch das nur vorübergehend. Wurde der Vorderlappen in ein hypophysektomiertes Tier transplantiert, so setzte eine dauernde Harnflut ein, die mit der Entfernung des Implantates wieder verschwand. Daraus mußte der Schluß gezogen werden, daß der Vorderlappen ein diuretisch wirksames Prinzip enthält.

Auch spätere zahlreiche Untersucher wie CAMUS u. ROUSSY, LESCHCKE, KARLIK, KÖSTER u. GEESINK, FEE, *DANDY* u. *REICHERT*, SMITH, VERNEY, BURN u. a. [Lit. bei H. MARX (Z) S. 438] fanden, daß Exstirpation der Gesamthypophyse *immer nur auf nahmsweise eine meist rasch vorübergehende Polyurie* auslöst. Am besten waren noch die Resultate, wenn die Abtragung des Organs unmittelbar am *Stiel oder möglichst* nahe der Gehirnbasis vorgenommen wurde.

Wie ist es zu erklären, daß doch in einem kleinen Teil der Fälle eine Polyurie einsetzte? Zum Teil war wahrscheinlich bei der schwierigen Operation das Tuber

cinereum verletzt oder sonstwie geschadigt Aber es fragt sich ob diese Erklarung fur alle Polyuriefalle zutrifft KOSTER u GEESINK vermuteten fur manche Falle das Vorkommen von Nebenhypophysen *die tatsachlich manchmal* im Pachendach oder im Os sphenoidale vorkommen konnen In einzelnen Fallen beobachteten sie eine Hypertrophie der Pars tuberalis nach Entfernung der Hypophyse Trotz aller Erklarungsversuche muß aber festgestellt werden *daß die trotz Hypophysen* exstirpation hin und wieder auftretende Polyurie bisher noch genetisch fur manche Falle unklar bleibt Entscheidend ist aber die Tatsache daß sie die Aus nahme ist Vollig ubereinstimmende Resultate lassen sich bei so komplizierten und diffizilen Eingriffen wie sie hier selbst fur sehr erfahrene und geschickte Operateure vorliegen kaum erwarten

VON HANN hat auf Grund seiner schon S 998 beschriebenen Sektionsbefunde als erster schon 1918 die Hypothese aufgestellt daß der Vorderlappen eine diuretische Substanz bildet die dem Prinzip des Hinterlappens entgegenwirkt JACOBI (1920) hat diesen Antagonismus noch scharfer formuliert Zahlreiche Autoren wie RICHTER KELLER NOBLE u HAMILTON sowie PENCHARZ HYPPER u PYNEARSON u a haben die v HANNsche Auffassung bestatigt aber es fehlt bis heute auch nicht an ablehnenden Stimmen So hielt MEYER BISCH (Z 1928) *diese Theorie fur unbewiesen und unwahrscheinlich Diese Beurteilung durfte* jedoch durch die eben erwahnten spateren Arbeiten uberholt sein In neuerer Zeit (1941—1947) haben vor allem HEINBECHER WHITE u a die v HANNsche *Auffassung daß ein D i nicht auftreten kann wenn auch die Vorderhypophyse* entfernt ist bestritten Sie fanden bei ihren Hunden stets einen D i wenn die ganze Neurohypophyse wirklich restlos entfernt war Die Gegenwart der Pars distalis der Hypophyse ist dazu nicht erforderlich wenn auch nach ihrer zusatzlichen Entfernung die Polyurie etwas schwacher ausfallt angeblich infolge Fortfall der Einflusse auf Schilddruse und Nebenniere *Zufuhr* von Schilddrusen praparaten und Desoxycorticosteron bringt sie aber wieder auf die alte Hohe Wird nach einfacher Hypophysektomie die zur Polyurie fuhrt auch die Schild druse entfernt so verschwindet die vorubergehende (Peiz) Polyurie Wird aber die Hypophyse restlos entfernt so wird die Polyurie nach Thyreoidektomie nur etwas abgeschwacht Eine nicht vollstandige Zerstorung der Neurohypophyse laßt einen D i auch dann zustande kommen wenn auch die Vorderhypophyse entfernt wird Ist sie aber erhalten so entsteht auch dann ein D i wenn ein noch *kleinster Rest funktionsfahiger Neurohypophyse erhalten* blieb

Mir ist nicht verstandlich wie aus den Resultaten dieser amerikanischen Arbei ten die mir leider nur im Peferat zuganglich waren ein ernster Angriff auf die *Theorie von v HANN abgeleitet werden* kann Jedenfalls scheinen sie mir nicht geeignet die gut gestutzte und ziemlich allgemein akzeptierte Theorie von *RANSON zu widerlegen*

Daß der Hinterlappen der Hypophyse ein Adiuretin d h eine antidiuretische Substanz liefert ist wohl heute uber jeden Zweifel erhaben E FRANK sprach wohl als erster (1910) die Vermutung aus daß der D i durch eine Storung der Hinter lappensekretion bedingt sei VON DEN VELDEN entdeckte dann die antidiuretische Wirkung von Hinterlappenpraparaten die beim D i therapeutisch wirksam sind

Den zwingenden experimentellen Beweis fur die Diuresebeeinflussung durch die Hypophyse fuhrte VERNEY (1926) durch Kombination eines STARLINGschen *Herz Lungen Nierenpraparates mit einem Herz* Lungenkopfpraparat Wurde letzteres eingeschaltet so sank sofort im ersteren Praparate die Harnbildung ab wurde dann aber die Hypophyse entfernt so blieb die antidiuretische Wirkung aus

Wo ist nun der Ort der Hinterlappenhormonbildung welchen Weg nimmt das Inkret im Korper und wo greift es an?

HERRING entwickelte schon 1908 auf Grund histologischer Forschung (Wanderungen von Granula und Kolloidschollen aus dem Mittellappen durch den Stiel zum Tuber cinereum) die Vorstellung, daß das wirksame Inkret in der Pars media gebildet und dann durch die Pars neuralis (Hinterlappen) und den Stiel in den Inhalt des 3. Ventrikels übergeht. Heute ist diese Annahme wenigstens im 1. Teil kaum noch haltbar. Der Übergang der Hormone vom Mittel- in den Hinterlappen wird meist abgelehnt. Auch werden die HERRINGschen Schollen nicht mehr als wirksame Zerfallsprodukte angesehen. ROMEIS (1940) verlegt die Hormonbildung in die sogenannte Pituicyten, da diese Zellen Vacuolenbildungen als Zeichen einer sekretorischen Tätigkeit aufweisen. GAUPP (1944) in die Nervenendgeflechte der von den Nucl. supraopticus und paraventricularis ausgehenden Nervenfaser, da er in Nervenzellen der genannten Kerne als Ausdruck neurohormonaler Tätigkeit eine Produktion von Kolloid, das aber nicht selbst das Hormon darstellt, fand. Das in den Kernen gebildete Adiuretin soll dann von den Zellen seinen Weg in die Axone nehmen und erst in der Hypophyse zur Auswirkung kommen. Dazu paßt sehr gut, daß neuerdings (1950) BARGMANN im Tractus supraoptico-hypophyseos granuläre Elemente, die als Sekretionsprodukte aufzufassen sind, feststellen konnte.

Auf die sehr komplizierte und umstrittene Histologie des Hypophysenhinterlappens kann hier im einzelnen nicht näher eingegangen werden. Es sei daher auf die neuste Arbeit von HAGEN (unter STÖHR), die auch die wichtigste Literatur enthält, verwiesen.

Umstritten sind auch die Wege, welche das Inkret nimmt. Wahrscheinlich sind sie sehr vielseitig: Blutweg, Liquor, vielleicht auch das Tuber cinereum (BIEDL) direkt. Die chemische Natur der Hypophysenhormone ist wegen ihres Eiweißcharakters noch weitgehend unbekannt. Immerhin gelang es HART u. VERNEY hochkonzentrierte Extrakte herzustellen, die noch in γ-Mengen wirksam sind. Das Oxytocin wurde kürzlich von DU VIGNEAUD rein dargestellt und sogar synthetisiert. Der Hauptangriffspunkt sind zweifellos die Nieren. OEHME hatte das schon 1918 behauptet, und alle späteren Beobachtungen sprechen dafür.

Daß der Angriffspunkt hier ein direkter ist und nicht den Weg über das Nervensystem nimmt, zeigen Beobachtungen an entnervten Nieren, die den gleichen Effekt aufweisen (CALDWELL, MARX u. ROWNTREE).

Nach POULSON führt das Hinterlappenhormon in den Nieren zu einer gesteigerten Wasserresorption in den Tubuli bei gleichbleibender Filtratmenge in den Glomeruli. MARX u. SCHNEIDER sowie MELVILLE konnten das Adiuretin auch wenn auch in sehr geringen Mengen im Blute bei D. i. nachweisen. Es scheint, daß es hier nicht in freier Form, sondern adsorbiert an die Plasmakolloide kreist (MARX, HELLER).

Weitere Angriffspunkte sind das Zentralnervensystem auf dem Wege über den Liquor, in dem auch antidiuretische Substanzen nachgewiesen sind, und wahrscheinlich das gesamte Körpergewebe (Hydrophilie, onkotischer Druck des Plasmas, Chloridverteilung usw.).

Überblickt man den Beitrag, welche die experimentelle Pathologie für die Kenntnis der Pathogenese des D. i. bisher geliefert hat, so ist festzustellen, daß wir heute vor allem dank RANSON u. Mitarb. über eine sehr gut gestützte und weit gehend akzeptierte Theorie verfügen, wenn auch Einzelfragen noch ungeklärt oder umstritten sind.

Allerdings weist MARX (Z) mit Recht darauf hin, daß der experimentelle D. i. der Tiere nicht ohne weiteres in allen Punkten dem D. i. des Menschen gleichzusetzen ist. Vor allem bezieht sich das auf die Rolle des Vorderlappens, die diuresehemmende Wirkung des Fiebers und der Narkose und die Rolle des Cortex samt dem Durste, die beim Tiere naturgemäß schwer zu untersuchen ist.

Schließlich ist noch die wichtige Frage nach der Ingangsetzung und Regulation des geschilderten komplizierten hypothalamisch-hypophysären Systems für den Wasserhaushalt zu besprechen.

In dieser Beziehung haben PICKFORD, VERNEY, BARGMANN u. a. (Lit. bei BARGMANN), VAN DYKE, DE BODO und SLATER (Z) sehr ansprechende Vorstellungen entwickelt.

Nach diesen enthalten die Kerne des Nucl. supraopticus und Nucl. paraventricularis sogenannte Osmoreceptoren (VERNEY). Diese reagieren auf den hauptsächlich durch die Kochsalzkonzentration *bedingten osmotischen Druck* des arteriellen Plasmas. Die hier aufgefangenen Reize werden nach RANSON u. Mitarb. auf den Bahnen des Tractus supraoptico-hypophyseos und des Tractus tubero-hypophyseos den *Antidiuretin sezernierenden Zellen des Hinterlappens* zugeleitet. Während die meisten Autoren annehmen, daß es sich dabei um eine gewöhnliche nervöse Leitungsbahn handelt, spricht BARGMANN, wie schon erwähnt, von einer *neurosekretorischen Bahn*.

Das Inkret des Hypophysenhinterlappens ist ein Eiweißkörper, den VAN DYKE u. Mitarb. sowie DU VIGNEAUD u. Mitarb. weitgehend reinigen konnten. Das *Molekulargewicht beträgt 30000. Seine Wirksamkeit pro 1 mg konnte bis auf das 425fache* gegenüber 1 mg getrockneten gewöhnlichen Drüsenextraktes gesteigert werden, wenn man sich auf das oxytocische Prinzip bezieht. Eine völlige Trennung *der 3 Einzelkomponenten scheint bisher noch nicht gelungen, so daß bisher das* reine Antidiuretin anscheinend noch nicht dargestellt werden konnte. Das Hormon fehlt nachweislich sowohl beim klinischen als auch beim experimentellen D. i. *(GILMAN u. GOODMAN). Angriffsort ist der tubuläre Teil der Nieren, besonders in* seinem distalen Abschnitt.

Bei der angeborenen ererbten Form fanden WILLIAMS u. HENRY auch histologisch kongenitale Anomalien der HENLEschen Schleifen. Von den etwa 181 Wasser, die normalerweise täglich die Glomeruli passieren, wird alles bis auf etwa 1½ l, die mit den anderen harnfähigen Substanzen unter Erhöhung des spezifischen Gewichtes als Harn erscheinen, rückresorbiert. *Infolge Fortfalls oder ungenügender Sekretion des antidiuretischen Prinzips beim D. i. ist die Rückresorptionsfähigkeit des tubulären Apparates mehr oder weniger eingeschränkt, so daß es zur Entleerung enormer Urinmengen bis zu 43 l täglich mit einem ganz niedrigen spezifischen Gewicht kommt.*

MELLI nimmt außer der Wirkung auf den tubulären Apparat einen Einfluß auf die Nierengefäße und eine Gewebswirkung *(Hydrophilie, onkometrischer Druck des Plasmas, Chloridverteilung usw.)* an.

γ) Beobachtungen an Kranken

Bei der Kompliziertheit der anatomischen, physiologischen und pathophysiologischen Verhältnisse der zentralen Regulationsmechanismen für den Wasser- und Salzstoffwechsel war es a priori recht unwahrscheinlich, daß die noch viel *schwerer zu übersehenden klinischen Beobachtungen* beim Menschen wesentlich neue Aufklärungen über das Wesen des Diabetes insipidus bringen würden.

Wie wir oben sahen, gelingt es jedoch neuerdings auch von der klinischen Seite her durch *stoffwechselpathologische Analyse* des Einzelfalles tiefer in das Wesen und den Mechanismus der Krankheit einzudringen, als es früher möglich war. Wir können in einem gewissen Umfange hyper- und hypochlorämische Formen einander *gegenüberstellen und,* was noch wichtiger ist, feststellen, ob die Störungen im Gewebe oder in der Niere oder an beiden Stellen sitzen.

Denhauptsächlichsten For chrit l lent te hie chon obenerwahnteEntdeckung ei er diuresehemmenden Substanz aus dem Hinterlappen der Hypophyse und die Prufung der Wirkung beim Diabetr r du h VON DEN VELDEN Die Pharmakologie der Hinterlappensubstanzen ist re ht ut au g arbeitet (vgl die Darstellung von TRENDELENBURG) In die em Zu am nhang interessieren nur die Wirkungen auf Diurese und Kochsalzau scheidun beim gesunden und D r kranken Menschen Zunachst schien es daß beim So ier und Menschen die Hinterlapp n substanzen lediglich diureti ch wirke r D h zeigte sich bald daß je nach den Versuchsbedingungen und der Do nach der egentolige Effekt erzielt werden kann Maßgebend scheint unabhangig von der Dosierung der Wasser und Salzgehalt des Organismus zu s in De gl i he M nge Hinterlappensubstanz wirkt beim normalen Tier ohne Was rdur i hung diu etisch bei starken Wasserzufuhren jedoch antidiureti ch Die Diur s t iderung ist unabhangig vom Zentralnervensystem Als Angriff punkt k mm n Nierengefaße oder Niere iepithel vielleicht auch die Gewebe in Betra ht W hti er i t die antidiuretische Wirkung die beim normalen und diabet chen M n h n unabhangig voneinander VON DEN VELDEN und FARINI entdeckt n J n h I r ubcutan injizierten Dosis kann die Harnbildung zeitweise ganz un rdruckt w rden Laßt man nach der Injektion viel Wa er trinken so kommt e z umin en hmen toxischen Storungen (Wasservergiftung) Tiere konnen unter Kran pfen daran zugrunde gehen

Als Angriffspunkte fur die Wirkung kommen nervose Zentralapparate das sogenannte Wasserzentrum die Nieren und das Gewebe selbst in Betracht Untersuchungen am Herz Lungen Nierenpraparate owie Beobachtungen an Nierenlosen Tieren bei denen nach Hinterlappeninjektion ein Wasserstrom aus dem der Substanz sowohl renal wie extr enal (Storung des Flussigkeitsaustausches zwischen Blut Gewebe und Lymphe) ihre) erfolgt

Injiziert man die Hinterlappensubstanz ... Kranken mit Diabetesinspidus so ist der Effekt ganz verschieden Wahrend bei den meisten Kranken die Harnmenge sofort sinkt und die Urinkonzentration steigt bleiben beide Faktoren bei einzelnen anderen Diabetikern ganz unbeeinflußt Intere anterwei eg hort der erste Typ meist zur hyperchloramischen Gruppe der zweite uberwiegend zur hypochlorurischen

Der Gedanke liegt nahe aus der Vers hiedenheit d r Reaktionswei e gegenuber dem Hormon auf verschiedene Wesenseigentumlichkeiten und Genese der beiden Gruppen von Fallen zu schließen Da die Analy e der hyperchlorami chen Falle meist auf Schadigungen extrarenaler Art hinwei t und die wirksame Hinterlappensubstanz im Gewebe angreift und in diesen Fallen gunstig wirkt so ist anzunehmen daß in diesen Fallen die Erkrankung auf ein Defizit an Hinterlappenhormon zuruckzufuhren ist

Die Falle in denen Hypophysin unwirksam bleibt s heinen meist dem renalen Typus anzugehoren Es sind das die Falle die am schwersten von den primaren Polydip ien zu unterscheiden sind und meist normale Chlorwerte im Blute haben Fur sie bleibt der Mechanismus der Storung vorlaufig unbekannt Angesichts der groben pathologischen Befunde an der Hypophyse kommen wir aber auch hier um die Annahme einer hypophysaren Genese nicht herum konnen die Zusammenhange aber vorlaufig nicht aufdecken Hier konnte man noch am ehesten an primar zentralnervo e Storungen denken aber bewei en laßt sich das nicht Unklar bleibt auch warum Fieber die Polyurie bessert Von Bedeutung scheint mir die neuere Feststellung von WEST u MI arb zit bei WARTER SCHWARTZ u ASCHMANN daß sich unter 18 Fallen von Hypophysenexs irpation wegen Carcinom in 9 Fallen ein D m entwicke te weil die Exstirpa ion autopisch sich als nicht vollstandig erwies

Den Sitz der Erkrankung an anderer Stelle als Hypophyse und Zwischenhirn zu suchen scheint mir so lange unerlaubt zu sein bis bei einem sicheren Fall von Diabetes insipidus auch mit den feinsten systematisch durchgeführten histologischen Untersuchungen keinerlei Veränderungen an den genannten Stellen aufgefunden sind Bisher liegt meines Wissens aber ein derartiger Fall noch nicht vor Selbst beim hereditaren D i sind sie neuerdings hier festgestellt worden

f) Differentialdiagnose

Nicht jede Polyurie selbst wenn sie hohe Grade erreicht ist durch einen Diabetes insipidus bedingt Urinausscheidungen uber 10 Liter ohne Zuck sprechen mit großer Wahrscheinlichkeit fur das Vorliegen dieser Erkrankun Entscheidend fur die Diagnose sind aber auch solche Mengen nicht wie mich eine Kranke mit Schizophrenie lehrte die bis zu 12 Liter Urin taglich entleerte ihren anscheinend unstillbaren Durst aber sofort verlor wenn sie ins Bad gesetzt wurde Differentialdiagnostisch kommt von primaren Polyurien außer dem Diabetes mellitus nur eine Schrumpfniere mit besonders stark herabgesetztem Konzentrationsvermogen in Betracht In beiden Fallen konnen die Urinmengen bis 5—8 Liter ansteigen Beide Krankheiten haben aber im ubrigen so charakteristische Erscheinungen und Befunde daß hier Verwechslungen kaum moglich sind Bei der Schrumpfniere geben Hypertonie und schlechte Nierenfunktion den Ausschlag Sehr viel schwieriger ja manchmal nahezu unmoglich ist jedoch die Abtrennung von den sogenannten primaren Polydipsien auf rein nervoser Basis bedingt durch psychische Faktoren oder schlechte Angewohnheiten

Die Ursachen der primaren psychischen Polydipsie sind sehr vielfaltig Es handelt sich nicht nur um ausgesprochene Psychosen wie in dem eben erwahnten Fall eigener Beobachtung sondern auch um hysterische oder sonstige neurotische Reaktionen [A Jores (Z)] So erwahnt H Marx (Z S 422) eine Kranke die aus einer Konfliktsituation mit Verstimmung oder Angst heraus zu trinken begann weil sie im Leben so viel herunterschlucken mußte oder weil das Leben ihr sonst alles schuldig blieb

Auch die Vorstellung der Reinigung kann wie in 2 Fallen von Gaupp jun eine Rolle spielen Bemerkenswert ist daß in diesen beiden Fallen der Durst nach einer Gehirnembolie und einem Schadeltrauma auftrat so daß doch wohl eine organische Auslosung dahintersteckte Auch ich kenne ahnliche Falle mochte aber zu bedenken geben daß es wie ich aus eigener Erfahrung weiß auch einen echten transitorischen D i gerade nach Schadeltraumen gibt ohne daß es zu psychischen Alterationen gekommen ware

Wie kompliziert hier manchmal die Dinge liegen konnen zeigt eine von Marx (Z S 422) zitierte Beobachtung der Cushingschen Klinik Hier trank ein 14jahriger Junge enorme Wassermengen bis zu 11 Liter am Tag Es begann mit einer Onanie und auch hier spielte beim Vieltrinken der Gewissenskonflikt und ein Reinigungsbedurfnis eine wichtige Rolle Es gelang durch psychoanalytische Behandlung die Menge der aufgenommenen Flussigkeit auf das Normalmaß von 1½ Liter herabzudrucken Und trotzdem handelte es sich um einen echten D i denn der Kranke starb plotzlich und die Sektion ergab einen großen Mittelhirntumor

C G Duncan (Z S 683) halt fur differentialdiagnostisch entscheidend die Injektion von Hinterlappenhormon (1 cm³ Pitressin) Im Gegensatz zu den primaren Polydipsien soll der D i darauf immer mit einem Absinken der Harnmenge und einer Erhohung des spezifischen Gewichtes reagieren In der Regel trifft das auch zu aber es gibt auch Falle von echtem D i die aus vorlaufig noch unbekannten Grunden sich anders verhalten Auf der anderen Seite weist Falta (Z)

darauf hin, daß auch Fälle von primärer Polydipsie auf Pituitrin mit starker Verminderung *des Durstes und der Flüssigkeitsaufnahme* reagieren. Es wäre möglich, daß die Unterschiede in den Erfahrungen der einzelnen Autoren in der Verschiedenartigkeit der verwendeten Hinterlappenpräparate begründet sind, doch scheint mir das unwahrscheinlich, da zwar die Herstellungsverfahren etwas verschieden sein mögen, die antidiuretische Wirkung aber im allgemeinen die gleiche ist. Hinsichtlich weiterer differentialdiagnostischer Erwägungen sei auf die zusammenfassende Darstellung von DE BODO u. SLATER (Z) verwiesen. Entscheidenden Aufschluß kann in vielen Fällen der Durstversuch in Verbindung mit Kontrolle von Körpergewicht, Urinmenge und spezifischem Gewicht bringen. Der Kranke mit Diabetes insipidus reagiert auf eine grobe Flüssigkeitsentziehung mit einer *großen Durstqual, die manchmal in elementarster Weise zur Befriedigung drängt.* Eindeutig ist aber diese Reaktion nicht, da auch Kranke mit sicher primären Polydipsien auf Wasserentziehung mit erheblichen Beschwerden reagieren. Selbst *in dem oben erwähnten wichtigen Selbstversuch von REGNIER war das der Fall.* Wichtiger ist die Kontrolle des Körpergewichts. Sinkt dieses bei einem nieren- und kreislaufgesunden, nicht fettsüchtigen Menschen ohne Ödeme am Dursttage erheblich ab, so spricht das vermehrt *für einen Diabetes insipidus. Entscheidend* ist ein gleichzeitig bestehendes niedriges spezifisches Gewicht oder ein veränderter Kochsalzgehalt im Blute, vor allem eine Hyperchlorämie. Durch Zulagen von 10—20 g NaCl kann man die Anforderung an die Konzentrationskraft der Nieren noch erhöhen. Es bleibt ein kleiner Rest von Fällen, die auch bei diesen einfachen Prüfungen ihre wahre Natur nicht enthüllen. FINKELNBURG u. a. haben sie beschrieben. Hier ist eine feinere und kompliziertere Analyse notwendig, wie sie oben beschrieben wurde. Auch kommt dann den Begleitsymptomen, anderen Störungen von seiten der Hypophyse oder ihrer Nachbarschaft eine erhöhte Bedeutung zu. Manchmal kann, wie in den Fällen von SCHWENKENBECHER, der Effekt einer Hypnose den Ausschlag geben. Polyurien, die auf diese Therapie dauernd verschwinden, haben natürlich in der Regel keine diabetische Genese, doch mahnt auch hier der oben erwähnte Fall von CUSHING zur Vorsicht. Auch ein positiver Erbfaktor kann einmal die differentialdiagnostische Entscheidung bringen.

Weiter führt manchmal die Bestimmung von antidiuretischen Hormonen im Blute nach BIERNIE u. Mitarb. Die Werte sind beim D. i. in der Regel niedriger als in der Norm.

g) Prognose

Der unkomplizierte Diabetes insipidus ist quoad vitam in der Regel ein gutartiges Leiden. Das zeigt vor allem die hohe Lebensdauer mancher Kranken der familiären Form (89 und 92 Jahre). Entgegen der Erwartung zeigen trotz ihrer gewaltigen Belastung Herz und Gefäßsystem selbst auf die Dauer keine Schädigungen. In den komplizierten Fällen beherrscht natürlich das Grundleiden, die Entwicklung der Hypophysenaffektion oder eines Krankheitsprozesses in der Nachbarschaft, den weiteren Verlauf. Ausheilungen durch erfolgreiche Operation *sind nur ganz selten beschrieben, so von BELLONI und MAZZINI u. MARY (Z)* durch Punktion einer intrasellaren Cyste. Sie betreffen sonst fast stets Fälle mit luischer Genese, die in 13% der Fälle vorliegt [UMBER (Z) u. a.], aber auch hier führt eine entsprechende Therapie keineswegs immer zum Ziele. Am günstigsten ist wohl die Prognose bei geschlossenen Schädeltraumen. Hier kam es unter 18 Fällen von PORTER u. MILLER 11 mal zu einer völligen Ausheilung. Auch ich verfüge über eine solche Beobachtung. Doch mahnt auch hier der oben erwähnte Fall von CUSHING zur Vorsicht. Bei der hereditären Form sind, wie es zu erwarten

war bisher niemals Ausheilungen beobachtet, wenn auch gegen das Alter hin manchmal eine Abnahme der Störungen eintritt. Vereinzelt kommt es zu einer Kachexie. Todesursache ist meist eine interkurrente Infektionskrankheit.

h) Therapie

Aus den geschilderten theoretischen Vorstellungen über Wesen und Genese des Diabetes insipidus ergeben sich ohne weiteres die leitenden Gesichtspunkte für die Behandlung. Diese ist in erster *Linie diätetischer* und hormonaler Art.

Wenn die Manifestation der Erkrankung vor *allem in einer* Funktionsschwäche der Nieren oder in einer extrarenalen Gewebsstörung bzw. in beiden besteht, so sind in der Nahrungszufuhr *vor allem die* Substanzen einzuschränken, deren Verarbeitung und Ausscheidung *gestört sind*, *in erster Linie die* Salze, *vor allem das Kochsalz*. In der Regel genügt eine Herabsetzung *auf 3—5 g/Tag*, eine salzfreie Kost kommt höchstens vorübergehend in *Betracht*, *auf die* Dauer kann sie verhängnisvoll sein und zu einer Demineralisierung des Körpers führen. Bei der relativen Harmlosigkeit der Störung wäre eine *absolut reizlose* Kost kaum zu verantworten, da sie auf die Dauer den Appetit und dadurch den Gesamternährungszustand des Organismus schädigt. Die Dinge liegen *hier doch prinzipiell* anders als bei einem echten Nierenleiden. Etwas freigebiger darf man mit dem *Eiweiß sein*, weil erwiesenermaßen für den Harnstoff eine Konzentrationsschwäche der Nieren in unkomplizierten Fällen nicht besteht, *doch sollte man* über 1 g Gesamteiweiß pro Kilogramm in der Nahrung täglich nicht hinausgehen.

Die *Wasserzufuhr* erheblich zu beschränken, wäre zwecklos und würde dem Kranken nur unnütze Qualen bereiten. Nur da, wo exzessive Flüssigkeitsaufnahmen bestehen und eine primäre Polydipsie durch schlechte Angewohnheit oder psychische Momente dem Grundleiden sich hinzuaddiert, wird man auf Herabsetzung der Wasserzufuhr drängen. Gegen den Durst helfen manchmal, wenn auch kaum in der Regel, Cesol und Neucesol mit ihrer Stimulation der Speichelsekretion. Psychische Einwirkungen wie Suggestion und Hypnose können den Krankheitsprozeß als solchen natürlich an der Wurzel nicht fassen, wohl aber in manchen Fällen eine aufgepfropfte psychische Polydipsie beseitigen und so die Wasseraufnahme und -ausscheidung herabsetzen. Da man im Einzelfalle oft sehr schwer entscheiden kann, ob ein derartiger Faktor mit im Spiele ist, empfiehlt es sich, in jedem Falle mit besonders großen Flüssigkeitsaufnahmen zur Psychotherapie *zu greifen*, *zumal wenn sich gewisse psychopathische* Züge auch sonst im Krankheitsbilde abzeichnen. Die Erfolge können, wie in den Fällen von GAUPP, sehr günstig sein.

Den größten Fortschritt in der Therapie des Diabetes insipidus bedeutet zweifellos die Feststellung VON DEN VELDENS, daß das *Hypophysin* bei diesen Kranken wirksam ist. Die Entdeckung der Diurebeeinflussung durch Hypophysin bei Tieren verdanken wir MAGNUS u. SCHÄFER. *Wie schon oben erwähnt*, fielen sowohl die Untersuchungen an Tieren wie an Menschen wechselnd aus, indem bald diuretische, bald antidiuretische Wirkungen zutage traten. Der wechselnde Befund dürfte teils durch die Art und Herkunft der Präparate, teils durch die Versuchs*anordnung*, daneben wohl auch durch die jeweilige Lage des Wasserhaushaltes im untersuchten Organismus bedingt sein. Auch heute sind die Verhältnisse noch nicht klar durchsichtig. Obwohl diese Vorarbeiten *einer therapeutischen* Verwendung beim Diabetes insipidus nicht gerade günstig schienen, gelang es VON DEN VELDEN, den überzeugenden Nachweis zu erbringen, daß diese Gegensätzlichkeit der Wirkung für den D. i. nicht besteht, daß diese Kranken entweder ausgesprochen günstig oder gar nicht reagieren. Und zwar sind es vor allem die hyperchlorämischen Fälle, in denen Hypophysin hilft. Man sollte aber auch in jedem

anderen dam t e nen Versuc l d n UMBER auch be einem s cher
hypochloram schen Kranken Erfolg sal Nach MARANON u
JORES (Z) verhalten s ch nur a k ax nur 10 der D abetiker refraktar
und der Gedanke liegt nah da a l d e n Falle vielle cht um primare
Polyd p en gehandelt hat

Fur o se ner Kranken ko 444 durch Komb nat on von Hor
monbeha dlung m t Psych th M / be e t gen wahrend jede ein
zelne dieser Maßnahmen n l t z l / 1 a deren Fallen aber versagt
die zusatzliche psychische B h / z e fellos a ch Versager gibt
Ihre Zahl durfte aber ohl l

Das wirksamste Praparat lle na l großen amer kan schen
Erfal rungen (vgl DUNCAN Z S l annat n oliger Losu g intra
mu cular in Mengen von l n W kung e ner Injekt on erstreckt
s ch uber 30—80 Std Et a k l t die subcutane Injekt on von
P tre n (Beta hypopl in e l von 0 5—3 cm³ am besten
abends um d e nachtliche \ \ l k ur l haufige Ur nentleerungen zu
verme den Me st r kt e nu l l M l b s 48 Std so daß me st a In
jekt onen notwend g s nd E 4 h a herer Erfolg laßt s ch auch
durch Nasenspray e n e t ge ah h l od Sel nupfpulver (ROSENBERG
ELMER u SCHEPS CARTER u h n heute wohl d e am me sten
ngewandte Applikat onsart un 3(00 ge te gert werden
ussen und n e st mehrfa h ne erforderl ch sind Allerd ngs
nn es be dem letzteren e Fallen z Uberempfindl chke ts
ersche nungen m t Ges chtsode a k n n en (SIMON RYDER FORRO
u LANDVEI)

Orale oder rektale Appl kat n ksam E n we teres sehr gut
wirk ames H nterlappenprapar t l P r LARKE DAVIS) in Mengen von
0 5—1 0 cm³ 1—a mal tagl cl ubcuta F k er Nachte l ist daß es manch
mal e ne n cht erwunscht ge t ert Da l alt k hervorruft Auch Uterus
Kontrakt onen be Frauen konn n un h mpfunden werden We ter sei
erwahnt das Depotpraparat To pl en H l la l — 0 Std wirksam ist und
das Pitraphor n (Schering) Hyp ph Ho ch t) Pituglandol (La Poche)
Hyphon Praphy on u a gehore d l da e me st Extral te der Ge
samtdruse s nd Schl eßl ch se no h da Va l ess n genannt Es ist zwar sehr
wirksam bringt aber oft unang n h n Nebe che nugnen (Matt gke t Blut
druckveranderungen Schmerzen und ga ntest nale Symptome) m t s ch so
daß ich es n cht empfehlen mochte Al F it fur Hypophysenh nterlappe
praparate d e nicht vertragen erden ka n da I termed n e n Extrakt der Pars
ntermed a von ZONDEK u KROHN e d t werden Es hat ke ne Nebenw r
kungen beeinflußt aber ur die Polyur J t d e Koch alzau sche dung

Auch subcutane Impl n tate vo Kr tallen irk amer H nterlappenpraparate
s nd zur Anwendung gekomm n some l ng on EMMFRICH u ZUR HORST MEYER
s e haben aber den Nachte l n n l n al lokale Pe zersche nungen zu mach n
(GREF E u JANUARY) so daß s e dann eder entfernt erden mu sen Schl eß
l h sind auch ganze Hyp pl y nh terlappen m ist vom Kalb tran plant ert
worden In e nem Falle on RYDER u WOLF gelang es auf d e e We e n
D Kranl en fur 4 Monate von se en Be hwerden zu befre en

E ne Ol e r e stellt s ch be d er S h t tut o ther p e n e e n BATHORY sal
n Fallen Gunst ges von e ner Hypoph senbestrahlung

Kommt es zu e ner E nw rkung auf d e D re e so setzt sie ge ohnl ch schon
nach 1—2 Std e n n Ge talt n r Ve n nderung der Wasserausche dung e ner
Erhohung d s spez fi chen Gew cl tes u l be den l perchloram chen Fall n in

einem Sinken des Blutkochsalzspiegels. Subjektiv läßt der Durst sofort nach. Nach 4—6 Std., spätestens 80 Std., je nach Präparat und Applikationsart, ist die Wirkung wieder verklungen; sie läßt sich aber jederzeit wieder reproduzieren. Ich kenne mehrere Kranke, die sich viele Jahre täglich ½—1 cm³ Pituitrin ohne Abstumpfung der Wirkung injizierten. Im allgemeinen ist die Wirkung um so stärker, je mehr Wasser zugeführt wird, um so schwächer, je größer der Kochsalzgehalt der Nahrung ist. Über den Wirkungsmechanismus wurden schon S. 994 das Nötige gesagt. Für das am besten untersuchte Hypophysin muß man sowohl einen extrarenalen wie einen renalen Angriff annehmen. Für das Pituitrin liegen die Dinge vielleicht anders; jedenfalls vermochten Untersuchungen von RAAB keinen Anhaltspunkt für einen primären Gewebsangriff zu liefern. Nur die Nierensperre geht klar aus ihnen hervor.

Bei Verwendung der genannten Hypophysenpräparate ist stets darauf zu achten, daß die *Wasseraufnahme möglichst niedrig gehalten wird* auf Mengen, wie sie eben noch zur Befriedigung des Durstes unbedingt notwendig sind, da es sonst zum Krankheitsbilde der Wasservergiftung (SNELL u. ROWNTREE) kommen kann. Sie äußert sich in Unruhe, psychischer Verwirrtheit, Hypothermie, *Kopfschmerzen, Nausea, eventuell Erbrechen, Durchfällen, Unsicherheit der* Muskulatur und Herzklopfen. In schweren Fällen treten Krampfanfälle, Koma und sogar der Tod ein.

Auch beim Versagen der Hormontherapie können solche Symptome in leichter Form auftreten.

Auch *andere Inkrete* sind zur D. i.-Therapie herangezogen worden, vor allem beim Versagen von Hypophysenpräparaten, so bei dem Antagonismus zwischen Hypophyse und Pankreas und wegen seiner wasserretinierenden Wirkung das Insulin. VILLA sah damit einen verblüffenden Erfolg in einem pituitrinrefraktären Falle, indem die Harnmenge von 12 auf 3 Liter täglich absank und das spezifische Gewicht des Urins auf 1010 anstieg. KLEIN u. HOLZER fanden ähnliches. *UMBER verhielt sich allerdings skeptisch.*

MEYER-NOBEL verwandten Corpus luteum-Extrakte mit dem Erfolge einer Herabsetzung der Urinmenge von 14 auf 3 Liter. TROISIER, DUVOIR, CACHIN u. BELTRAMETTI sahen ähnlich günstige Effekte nach Injektion von Follikelhormon und ähnlichen Eierstockpräparaten. Auch die eigenartige Beobachtung, daß auftretendes Fieber Polyurie und Kochsalzausscheidung in der Regel, wenn auch nicht immer, günstig beeinflussen, ist für die D. i.-Therapie nutzbar gemacht worden. Tatsächlich kann, wie ich mich selbst überzeugte, eine Pyriferkur mit 10—12 Fieberattacken in mehreren Wochen sehr günstig wirken, und zwar auf *Monate hinaus. Gewöhnlich kommt man mit relativ kleinen Dosen aus, doch ist* darauf zu achten, daß die Temperaturanstiege möglichst hoch ausfallen und sogar zu Schüttelfrösten führen. Der starke Eingriff in das vegetative Nerven*system wirkt sich hierauf vorläufig noch ungeklärte* Weise offenbar sehr günstig aus.

Gegenüber den genannten Präparaten und Methoden spielen alle anderen medikamentösen Maßnahmen nur eine ganz untergeordnete Rolle. Wenn man von *alten, meist nutzlosen therapeutischen* Bestrebungen, wie z. B. Tinct. valeriana (TROUSSEAU) und Strychnin, absieht, so kommen heute nur einzelne Diuretica wie Purinderivate, vor allem Theocin und Novasurol, ferner Atropin für einen *therapeutischen Versuch in Betracht.* E. MEYER fand das Theocin (2—3 mal 0,5) in manchen *hypochlorurischen Fällen erfolgreich*, wo es als konzentrationserhöhend und diurehemmend wirken kann, nach Tierexperimenten vielleicht infolge primärer Gewebswirkung.

Novasurol wurde von SCHUR, BAUER u. ASCHNER, HOLZER u. KLEIN u. a. [Lit. bei MEYER-BISCH (Z)] gerühmt. *Die Wirkungen scheinen aber unsicher und*

flüchtig zu sein in besondere eignet sich die es Präparat ebensowenig wie das wohl noch bessere Salyrgan nicht für den dauernden Gebrauch Ferner sind Pyramidon (SCHEFF) und Amidopurin (LICHTWITZ) sowie Barbitursäurederivate (Luminal 0 1—0 3) oder Prominal (0 4—0 8) vor allem zur Stillung des nächtlichen Durstes empfohlen außerdem starke Analeptica (FALTA TITZ)

Hinsichtlich des Atropins sind die Ansichten sehr geteilt [Lit bei MEYER BISCH (Z)] Positive Erfolge erscheinen mir auch hier schwerer zu wiegen als Enttäuschungen

Der kausalen Genese kann nur dort Genüge getan werden wo eine luische Genese zugrunde liegt Hier gibt es bei energischer Behandlung besonders bei Basilarmeningitis sichere Heilungen Auch von erfolgreichen Operationen von Hypophysentumoren sind Erfolge zu erwarten doch sind Fälle mit wirklich eklatanter günstiger Wirkung sehr selten

Erwähnt sei schließlich noch daß manchmal auch Ultrakurzwellenbestrahlung der Hypophyse einen Erfolg zeitigen kann (STÜBINGER u WOLF)

Überblickt man den Effekt unserer gegenwärtigen Therapie des D i so ist sie doch im ganzen recht befriedigend Nach BIGGART ist die Hormontherapie nur in etwa 5—15% der Fälle unwirksam Eine volle Restitutio ad integrum ist allerdings nur in wenigen Fällen möglich bei luischer Genese besonderer Form und bei eng umschriebenen Hypophysentumoren und cysten die operativ radikal beseitigt werden können (Beobachtungen von OBERDISSE TÖNNIS) Die transitorischen Formen nach Schädeltraumen besonders Basisfrakturen heilen normalerweise von alleine aus [illegible] reagieren auf die Substitutionstherapie mit Hypophysenpräparaten wobei allerdings zu bedenken ist daß diese an gesichts ihrer Wirkung auf die Zirkulationsorgane (*Blutdrucksteigerung* Coronargefäßverengerung) (Lit bei MEYER GOTTLIEB EICHHOLTZ und anderen Lehrbüchern der Pharmakologie) zumal bei älteren Leuten manchmal nicht unbegrenzt lange vertragen werden können

Gewisse Besserungen sind manchmal auch durch andere Inkrete und medikamentöse Therapie erreichbar

H BACHMANN sah neuerdings *(1954)* eine günstige Wirkung und vermehrte Kochsalzausscheidung von einem Benemidpräparat (Nr 508 β carboxy benzol Di n butyl amid) das Oxazinpräparat Ureludin er fand es auch zur Durstbekämpfung bei D i wirksam *Hinsichtlich dieser und weiterer therapeutischer Versuche* sei auf das ausgezeichnete Referat von H RODECK (1955) verwiesen

Anhang Primäre Oligurie (Antidiabetes insipidus)

P SCHMIDT berichtete schon 1911 an der Hand von 22 Fällen über ein Krankheitsbild das er Oligodipsie nannte das aber tatsächlich eine primäre Oligurie war Später beschrieben dann unter verschiedenen Namen ähnliche Fälle VEIL (primäre Olig) J BAUER (habituelle Ol) H CURSCHMANN (funktionelle Oligurie) [illegible] prägte dann GRASSHEIM für diese Krankheit den Namen Antidiabetes insipidus WILLIAMS u HENRY nannten sie nephrogenen D ins Ob die Krankheit tatsächlich so selten ist daß sie selbst in neueren zusammenfassenden Darstellungen nicht abgehandelt wird *entzieht sich meiner Beurteilung* Sicher hat H RODECK in seiner Beschreibung (dort auch erschöpfende Literatur) recht wenn er meint daß sie oft wegen der Unaufdringlichkeit ihrer Symptome übersehen wird *Tatsächlich ist das Hauptsymptom ein abnorm geringer Durst mit* Oligurie und manchmal ausgesprochenem Ekel vor etwas größeren Wasseraufnahmen Dieser kann so groß sein daß er bei trotzdem erzwungener Aufnahme von Wasser zu Erbrechen und dem Bilde der latenten Wasserintoxikation unter

Umständen mit Ödemen führt Dem *Wesen* nach handelt es sich um eine primäre distale Tubulusinsuffizienz (RODECK u a)

Ätiologisch spielen Tumoren oder sonstige Erkrankungen (Lues Tuberkulose Encephalitis Traumen usw) mit Zerstörungen oder schwerer Schädigung der Adenohypophyse die Hauptrolle doch soll es auch idiopathische Formen geben EHER u SCHÄFER (Lit bei RODECK) behaupten sogar daß schwerste seelische Erregungszustände sie auslösen können Manchmal finden sich Kombinationen mit Fettsucht innersekretorischen Erkrankungen Lebercirrhose und Nierenleiden

Maßgebend für die Auslösung ist der absolut oder relativ vermehrte Adiuretinspiegel im Blute

In manchen Fällen kann der primären Oligurie ein echter D i vorausgehen (MARESCH RODECK) wenn eine Tumorzerstörung auch den Hypophysenvorderlappen mitergreift Die *Prognose* ist dubiös Der Tod erfolgt meist in den ersten Lebensmonaten an schwerster Dystrophie mit Austrocknung und hohem Fieber

Therapeutische Maßnahmen sind höchstens symptomatischer Natur Das Entscheidende ist die Beseitigung der Ursache die leider nur in einem kleinen Teil der Fälle möglich ist Vor allem ist für reichliche Flüssigkeitszufuhr zu sorgen (RODECK)

Literatur

Neuere zusammenfassende Darstellungen

ASHER L Physiologie der inneren Sekretion Leipzig Wien 1936

BAUER, J Innere Sekretion Berlin und Wien Springer 1927 — BIEDL A. Innere Sekretion 4 Aufl Berlin Wien Urban & Schwarzenberg 19?? — BODO P C DE and J H SLATER Diabetes insipidus and its differential diagnosis Progress in clinical Endocrinology S 547 ed by S Soskin New York Grune a Stratton 1950

CANTAROW A Mineralmetabolism in Diseases of metabolism ed by D G DUNCAN ?ed 197 (1947)

DUNCAN G G Diabetes insipidus *Diseases of metabolism ed by G G Duncan 2 ed 6 8* (1947) — DYKE H B VON The physiology and pharmacology of the pituitary Body The Univ of Chicago Monographs in medicine Chicago Illinois Vol 1 (1936) Vol 2 (1939) — Principles of the posterior lobe of the pituitary body in Progreß in clinical Endocrinology S 543 ed by S SOSKIN New York Grune a Stratton 1950

FALTA W Diabetes insipidus Hdb d inn Med 2 Aufl Bd 4/2 S 1218 (19?) — Hypophysäre Krankheitsbilder Berlin und Wien Urban & Schwarzenberg 1941 — FEUCHTINGER O *Hypothalamus vegetatives Nervensystem und innere Secretion* Berlin Wien *Urban & Schwarzenberg 1943* — FISHER D W P INGRAM and S W RANSON Diabetes insipidus and the neuro hormonal control of water balance Michigan Edwards Bros 1938 — FORSSMAN H On hereditary diabetes insipidus Acta med scand (Stockh) Suppl 159 (1945)

GAGEL O Einführung in die Neurologie S 174 Berlin Göttingen Heidelberg Springer *1949* — *Vegetatives System Hdb d inn Med. 4 Aufl* Bd V 1 (1953) — GAUPP jr F Die Beziehungen von Zwischenhirn zur Hypophyse in der morphologischen und experimentellen Forschung Fortschr Neur 13 ?07 (1941)

JAGIC N VON u K FELLINGER Die endocrinen Erkrankungen ihre *Pathologie und* Therapie Berlin Wien Urban & Schwarzenberg 1938 — JORES A. Diabetes insipidus in Klin Endocrinol *3 Aufl S 108 Berlin Göttingen Heidelberg 1949* und Hdb der inn Med 4 Aufl VII/1 S 113 (1955) — Regensb Jb f ärztl. Fortb 4 108 (1955) — JORES A u M NOTHMANN Endocrine Störungen in Hdb der Neurol herausgeg von O BUMKE und O FOERSTER 15 (1937) — KUHNAU J Regensb Jb f ärztl Fortb 4 69 (1955)

MARX H Der Wasserhaushalt des gesunden und kranken Menschen Berlin Springer 1935 — Diabetes insipidus in Hdb d inn Med *3 Aufl 6/1 S* 419 (1941) — MEYER E Diabetes insipidus in Hdb d inn Med. 2 Aufl Bd 4/1 S 1014 (1926) — Diabetes insipidus Hdb d norm u pathol Physiol 17 (Correlationen III) S 287 (1926) — MEYER, R u BISCH Diabetes insipidus Neue deutsche Klinik herausgegeben von G und F KLEMPERER 2 604 (1928)

NONNENBRUCH W Pathologie und Pharmakologie des Wasserhaushaltes usw u Hdb d norm und pathol Physiol 17 223 (1926)

PARNAS J K Allgemeines und Vergleichendes hinsichtlich des Wasserhaushaltes Hdb d norm und pathol Physiol 17 S 137 (1926) — PETERS J P Water balance in health and Disease in Diseases of metabolism ed by D D DUNCAN 2 ed ?71 (1947)

RAAB W Das Hypophysenzwischenhirnsystem und seine Storungen Erg inn Med 51 1 5 (1936) — RANSON S W and H W MAGOUN The Hypothalamus Erg Physiol 41 56 (1939) — ROBINSON J P Biol Rev Cambridge Philos Soc S 1 8 (1953) — RODECK R Diabetes insipidus und primare Oligurie (Anti diabetes insipidus) Erg inn Med (1955) — ROMEIS B Die Hypophyse in Hdb der mikroskopischen Anatomie des Menschen 6 (1940)

SAINTON P H SIMONNET et L BROUHA Endocrinologie clinique therapeutique et experimentale Paris Masson 193 — SELYE H Textbook of Endocrinology Acta endocrinol Montreal Canada 1947 — SIEBECK R Physiologie des Wasserhaushaltes Hdb d norm und pathol Physiol 1 S 161 (19 6)

THANNHAUSER S J Mineralstoffwechsel und Wasserhaushalt Lehrbuch des Stoffwechsels S 559 (19 9)

UMBER, F Ernahrung und Stoffwechselkrankheiten 4 Aufl S 354 (19 5)

VEIL, W H Physiologie des Wasserhaushaltes Erg inn Med 3 648 (1923)

WILKINS L The diagnosis and treatment of endocrine disorders in childhood and adolescence Kap XVII Diabetes insipidus Springfield Thomas 1950

ZADER J Z klin Med 10 60 (19) — ZONDEK H Die Erkrankungen der endocrinen Drusen Berlin Springer 19 3

Einzelarbeiten zu den ersten 4 Kapiteln

ALLAN F N and L G ROWNTREE Endocrinology (Springfield Ill) 15 97 (1931) — ALLEN T M and J W SHERRIL J Metabol Dis 3 479 (19 3) — ALSLEV J 45 Tag d nordwestd Ges f inn Med Verh S 1 (195) — ANDERSON E and W HAYMAKER Proc Soc Exper Biol a Med 33 (1931)

BAILEY and BREMER Arch Int Med 8 73 (19 1) — BARGMANN W u Mitarb Acta neurovegetativa (Wien) 1 33 (19 0) — BARTMANN W Med Mschr 466 (1951) — BARNES REGAN and BUENO Amer J Physiol 10 5 9 (1933) — BERBLINGER W Handb d inn Sekretion 1 910 Leipzig Kabitzsch 193 — BIASOTTI A and B A HOUSSAY J of Physiol 81 (193) — BIEDL A Die Hypophyse Handb d norm u pathol Physiol 16 437 (1930) — BIGGART J H and ALEXANDER J of Path 48 (1939) — BIGGARD J H Brain 58 86 (1935) — BLOCK I J and H B VAN DYKE Arch of Biochem a Biophysics 36 1 (19) — BOURQUIN Amer J Physiol 9 36 (19 6) 81 1 5 (19 7) — BRUGSCH TH H DRESEL u H LEVY Z exper Path u Ther 31 (19 0) — BUSTAMENTE M H Arch f Psychiatr 115 (1943)

CALDWELL D W MARX and ROWNTREE J of Urol 5 351 (1931) — CAMERER J W Arch Rass nbiol 8 I 4 (1935) — CAMBRIDGE I J Brit Med J 735 (19 8) — CAMUS O et ROUSSY C r Soc Biol (Paris) 483 6 8 (1913) 1 1 344 73 877 (1914) 83 901 1578 (19 0) — J de Physiol 0 509 535 (192) — CURTIS Arch Int Med 34 801 (19 4) — CUSHING H Amer J Med Assoc 53 (1909) — CUSHING H CROW and HOMANS Quart J Exper Physiol 389 (1909) — CUSHING H and GOETSCH Amer J Physiol 60 (1910) — CUSHING H The pituitary body and its disorders Philadelphia and London 191

DUVOIR M VAN Bull Soc med Hop (Paris) 48 1444 (193)

ELLERMANN M Acta psychiatr (Copenh) 14 (1939) — EVANS Proc Soc Exper Biol a Med 30 13 0 (1933)

FALTA W Die Zuckerkrankheit Berlin Wien Urban & Schwarzenberg 1944 — FARINI A E CECCARONI Gaz Osp Milano 34 1135 (1913) — Clin med ital 52 497 (1913) — FARR HARE and PHILIPS Amer J Physiol 49 (193) — FINK K Endocrinology (Springfield Ill) 10 317 (19 6) — FINKELNBURG Dtsch Arch klin Med 100 33 (1910) — FORSCHBACH u WEBER Z klin Med 3 (1913) — FORSMAN H Nord Med 16 3 11 (1947) — FRANK F Berl klin Wschr 1910 1 7 191 Nr 9 — FREUND H Klin Wschr 19 1 80

GAEBLER O H J of Biol Chem 81 41 (19 9) — GAGEL O u MAHONEY Z Neur 148 (19 5) 156 (1936) — GAGEL O Z Neur 1 (1941) — GAGEL O Klin Wschr 194 89 — GAGEL O u H KLAES Klin Wschr 1950 95 — GAUPP jr R Z Neur 171 514 (1941) 1 50 (1944) — GANSLEN M u FRITZ Klin Wschr 19 4 — GERSH J I J Pharmacol a Exper Ther 5 31 (1934) — GILMAN and GOODMAN (1937) zit b IDE BODO SLATER (Z) S 548 (1937) — GRAFE E Die nervose Regulation des Stoffwechsels Oppenheimers Hdb d Bioch 9 1 (19 4) und Erganz Werk 3 687 (1936) — GREVING Dtsch Z Nervenheilk 89 1 9 (19 6) und die Fasersymptome im Hypothalamus in L P MULLER Lebensnerven und Lebenstriebe S 150 Berlin Springer 1931

HAGEN E Z Anat 114 640 (1950) — HANHART E Handb d Erbbiol 4 98 (1940) — v HANN Frank Z Path 1 337 (1914) — HARE K P C HICKEY and P S HARE Amer J Physiol 134 240 (1941) — HART and VERNEY Clin Soc 1 567 (1933) — HEINBECHER H L WHITE and D ROLF Endocrinology (Springfield Ill) 40 104 (1947) — HELLER Klin Wschr 1934 41 — J of Physiol 89 81 (1937) — HERRING Quart J Exper Physiol 1 1 1 (1908) 6 1 (1913) 8 45 (1915) — HILD W Virchows Arch 319 526 (1951) — HILD W und G ZETLER Arch exper Path u Pharmakol 213 139 (1951) —

HOLMES J H and M J GREGERSEN Amer J Physiol 162 326 (1951) — HOLMES J H and A V MONTGOMERY Amer J Med Sci 225 281 (1953)
JACOBI Dtsch med Wschr 1920 74 — JOSLIN E P u Mitarb The treatment of diabetes J e l Philadelphia and London Lea and Febiger 1946
KELLER A D NOBLE and HAMILTON Amer J Physiol 117 46 (1936) — KELLER A D Proc Soc Exper Biol a Med 36 787 (1937) — KOSTER H u GEESINK Pflügers Arch 222 (1929) — KREHL L Entstehung Erkennung und Behandlung innerer Krankheiten I 611 Leipzig Vogel 1930 — KUNSTMANN H Arch exper Path u Pharmakol 1 6 701 (1933)
LABBÉ M et DREYFUSS zit bei JORES (Z S 100) — LAPOMBE J med et chir 305 323 339 (1841) — LESCHCKE E Z klin Med 8 (1919) — Dtsch med Wschr 1920 959 — Ann de med 37 261 (1933) — LEVINGER I L and P F ESCAMILLA J Clin Endocrin 15 647 (195) — LICHTWITZ L Arch exper Path u Pharmakol 65 128 (1911) — Klin Wschr 1922 187 — LINNEWEH F u Mitarb Klin Wschr 1957 321
MARX H u SCHNEIDER Arch exper Path u Pharmakol 176 24 (1934) — MARX H Arch exper Path u. Pharmakol 175 165 (1934) — MELLI G Bull schweiz Akad Med Wiss 5 34 (1949) — MELVILLE E S J of Exper Med 65 415 (1937) — MERTENS H G Klin Wschr 1955 1036 — MEIER F Dtsch Arch klin Med 83 1 (1905) — MEYER E u JUNGMANN Arch exper Path u Pharmakol 73 49 (1913) — MEYER E, u NOBEL Münch med Wschr 1930 1844 — MITSCHERLICH A Vom Ursprung der Sucht Stuttgart Klett 1947 — MOEHLIG R C and I D SCHULTZ J Amer Med Asso 108 725 (1936)
NICOLE cit n PAILANN zit nach JOREL C VON NOORDEN u S ISAAC Die Zuckerkrankheit und ihre Behandlung 8 Aufl Berlin Springer 1927
OEHME C Med Klin 1919 — OETMANN I Z Zellforsch 36 92 (1951)
PENCHARZ HOPPER and LYNEARSON Proc Soc Exper Biol a Med 4 14 (1936) — PICKFORD M J of Physiol 106 264 (1940) — Physiolog Rev 25 3 (1945) — PINCHERLE Marx Arch Pat e Clin med 3 201 (1924) — POLLSON Z exper Med 7 932 (1930)
RABE R Virchows Arch 356 444 (1955) — RANSON S W O FISHER and W R INGRAM Proc Ass Res Nerv a Ment Dis 17 410 (1938) — REICHARDT M Diabetes insipidus — Symptom einer Geisteskrankheit Arb d psychiatr Kl Würzburg 2 — PEGWIER R Z exper Path u Ther 18 129 (1916) — REVERTZ G Dtsch med Wschr 1951 295 — RICHTER C P Brain 53 76 (1930) — Amer J Physiol 106 80 (1933) 110 439 (1934) 112 481 (1935)
SCHFLDER zit b FISHER INGRAM u RANSON (Z) — SCHERFER H Informa med 3 zit nach H MARX (Z) — SCHLOTTHAUER J Amer Vet Med Assoc 39 673 (1935) — SENATOR O Diabetes insipidus in ZIEMSSENS Hd der spez Pathol u Th r 13 Leipzig Vogel 18 6 — SNELL A M and L L ROWNTREE Endocrinology (Springfield Ill) 11 209 (1927) — SPATZ F u WEISSCHEDEL Dtsch med Wschr 1942 II — SPIEGEL E A Die Centren d s autonomen Nervensystems Berlin Springer 1928 — STEINER F Lrbarzt 7 89 (1939) — STRAUSS Die zuckerlose Harnruhr Tübingen 1890 — STRÜBELL O Dtsch Arch klin Med 62 89 (1899)
TALLQUIST Z klin Med 49 181 (1903) — TITZ Arch int med 14 706 (1914) — TRENDELENBURG P Die Hormone Bd I Berlin Springer 1929 — TRENDELENBURG P u SATO Arch exper Path u Pharmakol 131 4 (1928) — TROUSSEAU A Med Clin des Hôtel Dieu in Paris Deutsche Ausgabe 2 S 748 Würzburg Stahel 1868
UMBER F Der Diabetes insipidus in KRAUS BRUGSCH Hdb d spez Pathol u Ther inn Krankh I Wien (1913)
VASSALE et SACCHI Arch ital biol Pisa 18 385 (1893) — VEIL W H Biochem Z 91 317 (1918) — von den VELDEN R Klin Wschr 1913 2083 — VERNEY E B Proc Roy Soc 99 487 (1952) 13 2 (1947) — VIGNEAUD V du zit bei van DIKE (Z) S 246
WARING A J and others Amer J Dis Child 68 3 3 (1944) — WARTER J S SCHWARZ et A ASCHMANN Presse med 64 1157 (1956) — WEIL A D Virchows Arch 95 70 (1884) — WEIL jr ALF Dtsch Arch klin Med 93 189 (1908) — WEIZSÄCKER V v Studien zur Pathogenese Schriftenreihe der Dtsch med Wschr 1939 3 3 — WEST and others (1954) zit bei WARTER and others — WHITE A G J Mt Sinai Hosp 22 15 (1955) ref Amer J Med Assoc 158 1461 (1955) — WILLIAMS R H and C HENRY Ann Int Med 27 84 (1947)
ZADEK J Z klin Med 105 602 (1927)

Weitere Einzelarbeiten

(Differentialdiagnose Prognose Therapie und Anhang)

BACHMANN H Klin Wschr 1951 783 — BATHORY J Wien klin Wschr 1942 9… — BAUER J Klin Wschr 1926 1308 — BELLONI e MAZZINI zit bei MARX H (Z S 442) — BELTRAMETTI Endocrinology (Springfield Ill) 16 241 (193) — BIGGART J H Brain 58 86 (1935) — BIRNIE J H and others Proc Soc Exper Biol a Med 70 83 (1949) — BUCHMANN F Med Klin 19 5 656
CACHU zit bei MARX (Z S 443) — CARTER A C and F SCHORR J Clin Endocrin 7 8 8 (1947) — CURSCHMANN H Endocrine Krankheiten Dresden (1943)
DUVOIR M Bull Soc med Hop Paris 48 1444 (1932)

EICHHOLTZ F Leh l u h de Pha n k 8 Au l g B l n Gott n en u He delberg Springe 19 — FLMER A W M c rs Mun h m d Ws hr 19?9 1917 — EMMERICH P u H zur HORST Me ER Klin W 1 1 1 3
FALTA W u H TITZE W n klin V 194 161 FORRO u LANDVA W en klin Ws hr 193? 7?
G UPP jr I Z Neu 16 13 I Z k in Med 110 409 (19 9) — CREENE J A and L E J rARY Pro I o a Med 44 1 (1940)
KLEIN u HOLZER Z exper Med 4 D Arch kl n M 1 1 ? 11 (19 7)
L RTWITZ L Bull N w Yo k A M I 1J 9
MA US I u SCHLEER I ut I h 913 MAR NO G I ndocr no ogy (Sp ngfi 1, Ill.) 1 9 19 1 Me r H TTL FR D expe men e Pharma ko g 9 Aufl Ie n 193? Ma H M R? Z
OBERDIS F K W T I h p o Kl n k und Leh n l un der Hypo ph senal none Er d nn M I N u F I Mon grap e
POR ER P J a d I A M L E J f N 11 8 1918
P AB W Arch Kl n Med 1 4 R D K H K nl r rztl Pr x s 21 406 (19 6 un l m t P E R Z Z 44 6 19 0 ROSENBER M Kl n W 1930 1 I DER W I 19 3 1606
ST EPF W en Z nn Med 4 T I M I Kl n 1911 1885 — SCHWENEF BECHER A M n m 4 o and I DER J Amer M d Assoc 10? 51 1936 A L L I TREE E o r nolo y (Sp g field Ill) 11 ?00 (19 7) St B R H H I F Med I u I 4J 1089
TEO S ER Bull Soc n d Hop P 48 4
VEL W H Dt h Arc k Med 13 VELDEN I ONDF Kl n Ws hr 1919 083 — VILLA Kl n W h 19 P H and C HENRY Ann Int Me I 7 84 (194)
Z NDEK B u KRO Kl n W 1 3 ?93

VI Über Sediment und steinbildende Diathesen

Wenn ich n d esen Schlußkap el n a k e e no l kurz uber Sed m nt und Ste n b l lende D athesen ber cht o l h m r be wußt daß d ese Mater e nur am Rande n e n Buch ub r E n hru I S ff e hselkrankhe ten g hort aber h trage d r allgeme en Gesl g nh t Re h u g I e D nge in den Ra men solcher Darstellungen e nzuf en nd d r Fu l t d r Le er l onnte s e verm n

D E nbez h ng n e ne Abhandl ng d r St ff ech elkrankhe ten stammt noch aus d r Ze t in der n an glaubte daß d e n F a tehenden Substanzen unter be sonderen Umstan len ener p t olog I ermel rten Meng ent tanden Heute aber w s en r m t S cherhe t daß h r l ehen on der Oxal r e und Oxalose keine Probl me les Stoffwech el ond n ledigl h der Aus che dung bz Ab lag rung vorl gen ol e n ch e n l d e Tat he des Übertr ttes in den Harn od r d e Gewebe d s Pathol che o le led gl ch d e Form und M nge n der das ge ch eht Von subjekt v unmerkb re Anom al en b s zu s h ersten krank h tsb ldern konnen s ch kl n h labe all U ergange finden

1 Die Diathesen

a) Oxalur e

Unter Oxalur e ver tel t man zunach t ledi l ch den Übertr tt vo abnorm großen Mengen von Oxal aure bz hre S lzen vor all m vo Cal umoxalat

OO

in d n fr ch gel ss en Harn n pragnanter n S nne den Au fall cha rakteristischer st rk l chtbrech nder *Br efkouvertkr stalle* der Kalksalze im Urin S e st zuer t von DONNE (1838) dann von PROUT BIRD CANTANI nal er beschrieben An u d fur s ch t s e n normaler Vorgang der be m gesunden M nschen s ch oh rgend el h B sch erden tagl ch derl olt vor allem im

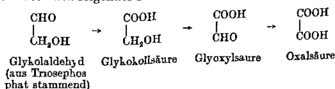
konzentrierten Harne in dem die Oxalsaure und ihre Salze besonders ungunstige Losungsverhaltnisse finden Die normalerweise d h bei gewohnlicher gemischter Kost im Urin entleerte Menge betragt 20—40 mg pro die der Blutgehalt 3 bis 4 mg % (REINWEIN) Die Oxalsaure ist ganz vorwiegend *exogener* Natur d h sie stammt aus den pflanzlichen Nahrungsmitteln die wie gewisse Gemusearten vor allem der Spinat (vgl Tab 115 u 116) Calcium und Kaliumoxalate z T in kristallinischer Form enthalten Trotz ihrer schweren Loslichkeit ist die Resorption vom Magendarmkanal bei normalem Salzsauregehalt des Magens anscheinend gut verschlechtert wird sie durch Ca Reichtum der Nahrung der Rest wird der Hauptsache nach bakteriell zerlegt nur ein sehr geringfugiger Bruchteil erscheint in den Faeces wieder Fur den intermediaren Stoffwechsel sind die Oxalate Ballastsubstanzen die weil weder angreifbar noch ablagerungsfahig meist rasch vom Blute den Nieren zur Ausscheidung ubergeben werden Spuren gehen wohl auch in die Galle uber Sicher gilt das fur parenterale Gaben (KLEMPERER u TRITSCHLER u a)

Die Verhaltnisse fur orale Darreichung liegen so kompliziert daß hier schwer etwas Sicheres auszumachen ist Die Schwierigkeiten fur die Beurteilung des Schicksales der Oxalate auf diesem Wege wird noch dadurch erhoht daß viele Nahrungsmittel auch Oxalsaurebildner enthalten DE SANDRO fand ein Bacterium das er B oxalatigenum nannte weil es aus Kartoffeln Kastanien und gewissen Legumino en Oxalate bildet Besonders bei Darmkatarrhen scheint es sich hin und wieder in uppiger Flora zu entwickeln so daß ROSENBERG einmal bei oxalfreier Kost 1 25 g Oxalat aus dem Kot isolieren konnte In zuckerreichen Nahrboden scheint auch Aspergillus niger Oxalatproduzent zu sein wie aus dem reichlichen Befund bei einem Diabetiker mit einer durch Aspergillus niger bedingten Lungengangran (FURBRINGER) hervorgeht

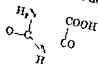
Die Tatsache daß auch im Hunger immer noch Oxalsaure au geschieden wird und zwar in nicht so geringen Mengen (z B 9 mg pro die in der 2 bis 3 Hungerwoche beim Hunde nach LUTHJE) spricht dafur daß es auch eine *endogene* Oxalatquelle gibt Fur den Menschen scheint das auch zu gelten doch liegt hier nur der einzige Versuch von MOHR u SALOMON vor wahrend in den beststudierten und langsten Hungerversuchen der neueren Zeit beim Menschen gerade dieser Fra e keine Aufmerksaml eit geschenkt wurde So ist die Große der endogenen Oxalatquote fur den Menschen vorlaufig noch unbekannt Sicher ist daß der Mensch nach ausschließlicher Ernahrung mit Milch und Zucker noch am 11 Tage Oxalsaure im Harne ausscheidet (LUTHJE) REINWEIN fand bei Tieren nach 3wochigem Hungern nur eine Abnahme der Blutoxalsaure von 3 8 auf 2 6 mg % Welches sind nun die Quellen der endogenen Oxalsaure?

Nach den Untersuchungen von KLEMPERER u TRITSCHLER LOMMEL MOHR u SALOMON LICHTWITZ u THORNER u a l ommt in erster Linie als Quelle der endogenen Oxalsaure der Abbau von Bindegewebe in Betracht wobei KLEMPERER u TRITSCHLER annahmen daß das Glykokoll dabei die maßgebende Substanz sei LICHTWITZ u THORNER konnten allerdings nach Glykokollzufuhr keine Vermehrung der Oxalsaureausscheidung feststellen wohl aber nach Leimverfutterung REINWEIN konnte aber die Angaben von KLEMPERER u TRITSCHLER bestatigen

Hauptquellen der korpereigenen Oxalsaure sind wahrscheinlich Glykolaldehyd und Glykolsaure nach folgender Formel



Als weitere Quelle kommt die aus dem Abbau von Pyrimidinen (Uracil) stammende Oxalursaure



→ Oxalsaure u Harnstoff

in Betracht

Auch Ascorbinsaure scheint wenigstens beim Meerschweinchen in Oxalsaure ubergehen zu konnen (MÜLLER BURNS u Mitarb)

Spritzt man Oxalsaure intravenos so erscheint sie im Harne wieder (GAGLIO FAUST KLEMPERER u TRITSCHLER u a) zum Teil auch in der Galle (OETTEL (Z))

Sicher ist wohl heute daß beim oxydativen Abbau der Brenztraubensaure eines Intermediarproduktes der Kohlenhydrate intermediar stets Essigsäure und aus dieser Oxalsaure durch Oxydation entsteht (LENHARTZ BATTESTINI u a)

Nach vermehrter Zufuhr von Kohlenhydraten oder Eiweiß nicht aber von Fett nimmt die Oxalsauremenge im Urin zu (FLASCHENTRÄGER u MÜLLER) Von den Eiweißspaltprodukten ist wie schon KLEMPERER u TRITSCHLER annahmen das Glykokoll die Hauptquelle von Oxalsaure Jedenfalls konnten RATNER NICOTO u GREEN (1944) es wahrscheinlich machen daß in Leber und Niere Glykokoll durch Glycerinoxydase ein besonderes Flavoprotein unter Bildung von Glyoxylsaure COH—COOH desamiert und dann weiter zu Oxalsaure oxydiert wird Theotisch ware es sehr wahrscheinlich daß auch beim Abbau der aus der Fettverbrennung stammenden Essigsaure durch Oxydation intermediar Oxalsaure entsteh aber wir haben bisher keinen Anhaltspunkt dafur daß Fettfütterung die endogene Oxalsaureausscheidung steigert Isotopenuntersuchungen die hier weiterfuhren konnten liegen m W zu dieser Frage bisher nicht vor

Im Gegensatz zu fruheren Angaben von KLINE sowie KLEMPERER u TRITSCHLER verursachen Kreatin und kreatinhaltige Organe keine Vermehrung der Oxalsaureausscheidung Auch hinsichtlich der Purinkorper ist das im Gegensatz zu LÜTHJE sowie MOHR u SALOMON nicht der Fall SCHUNK fand im Harne eine Verbindung von Oxalsaure und Harnstoff die Oxalursaure (siehe oben) doch ist es zweifelhaft ob es sich dabei um ein Intermediarprodukt des Stoffwechsels handelt Wahrscheinlich wird es erst kunstlich bei der Darstellung der Oxalsaure im Harne gebildet

OETTEL (Z) behauptet daß auch große Erregungen die Bildung und Ausscheidung von Oxalsaure vermehren konnen Beweise dafur werden nicht vorgelegt Weiter erwahnt OETTEL (Z) auf Grund eigener Untersuchungen eine erhebliche Steigerung der Ausscheidung nach intravenoser Injektion von 0 2 mg Adrenalin beim Menschen

Auch unter besonderen *pathologischen Verhaltnissen* kann die Oxalsaurebildung und ausscheidung zunehmen

In alteren Arbeiten wurde das fur den Diabetes mellitus die Gicht und sogar die Fettsucht behauptet In der 1 Auflage dieses Buches verwies ich solche Angaben in das Bereich der Fabel Seitdem sind aber Arbeiten erschienen die fur den Diabetes das sicherstellen So fand BATTISTINI bei Zuckerkranken eine Erhohung der Oxalsaurewerte im Blute bis auf das 2—3fache und zwar merkwurdigerweise am wenigsten in acidotischen Fallen

Nachgewiesen ist ferner die Zunahme bei Lebererkrankungen besonders solchen die mit starkerem Ikterus einhergehen vor allem Lebercirrhose Lebercarcinom und Leberlues Bei der Virushepatitis liegen m W bisher suchungen vor Bei der großen Rolle welche die Leber im eine U

sind die Störungen im Oxalsäureumsatz gut verständlich. Als weiterer Faktor kommt vielleicht dazu, daß mit dem Galleübertritt ins Blut auch die in der Galle vorhandene Oxalsäure dort sich anreichert.

Weiter ist zu erwähnen, daß Anoxämie zu erhöhten Werten führt. UDELES, EGOROV u. MANUSOVA, REALE, BOEPY u. TERPAY [Lit. bei OETTEL (7)]. Bei Tieren ließ sich das in der Unterdruckkammer nachweisen. Aber es scheint auch für den Menschen zu gelten. Jedenfalls sah SCAGLIONI bei kardiovasculären Dekompensationen die Blutoxalsäurewerte bis 13,1 mg % ansteigen. Dabei nahmen die Harnoxalsäurewerte nur wenig zu, was wohl auf die Funktionsstörung der Stauungsniere zurückzuführen ist.

Die *Kristallabscheidung* des Calciumoxalates geht bei jeder Reaktion des Urins vor sich; sie erfolgt, wie schon oben erwähnt, hauptsächlich in Form der Briefkuverts, daneben aber auch in Pyramiden-, Stern- und Kugelform. Manchmal entstehen komplizierte Formen, indem gleichzeitig Urate oder Phosphate oder beides zusammen mit ausfallen. Immer scheint ein gewisser an Stärke wechselnder Teil der Oxalate in Lösung zu bleiben, eine sehr bemerkenswerte Tatsache, die bei der ungeheuren Kompliziertheit der chemischen und physikalisch-chemischen Verhältnisse im Harn noch keineswegs einer genauen Analyse zugänglich gemacht werden konnte. Nach UMBER können die Calciumoxalatlösungen so übersättigt sein, daß sie das 68fache des Löslichkeitswertes enthalten können. KLEMPERER u. TRITSCHLER haben für die Löslichkeit den Magnesiumgehalt, spez. den Quotient CaO : MgO in den Vordergrund gestellt, doch ist dem von LICHTWITZ (4) mit guten Gründen widersprochen worden. LICHTWITZ selbst denkt in erster Linie an eine Schutzwirkung der im Harn immer durch den Sekretionsakt in genügend reichlicher Menge vorhandenen Kolloide. Fallen diese unter noch nicht genügend durchsichtigen Bedingungen aus, so geht der Ausfall der Oxalate in großem Maße vor sich, und es kann zu charakteristischen Steinbildungen kommen. Sieht man von den Beschwerden, die die letzteren machen (vgl. das Gemeinsame über Nephrolithiasis) ab, so kann man nicht sagen, daß es ein Krankheitsbild oder überhaupt ausgesprochene Symptome gibt, die mit Sicherheit oder auch nur einiger Wahrscheinlichkeit der Oxalurie zur Last gelegt werden können. Wenn sich auch vor allem die außerdeutsche Literatur bemüht hat, solche Zusammenhänge mit neurasthenischen und dyspeptischen Beschwerden, Migräne etc. zu konstruieren, so bleibt von alledem als sicher nur die Tatsache bestehen, daß eine kristallinische Oxalurie sehr häufig bei Neurasthenikern vorkommt und daß diese bei ihrer Empfindlichkeit dadurch oft lokale Beschwerden in den harnableitenden Wegen (Harndrang, Harnröhrenschmerzen, vereinzelt auch ohne größere Konkrementbildung geringe Hämaturie) empfinden, zumal wenn es zu kritischen Steigerungen der Ausscheidung kommt.

Oxalate als Kleesalz werden vielfach zum Reinigen benutzt. 2—30 g führen zu tötlicher Vergiftung.

Eine *Therapie* kommt nur da in Betracht, wo solche Beschwerden vorliegen oder die Gefahr der Steinbildung besteht bzw. eine solche bereits eingetreten ist. Der leitende Gesichtspunkt ist natürlich ein diätetischer: die Vermeidung von oxalsäurehaltigen oder oxalsäurebildenden Nahrungsmitteln. Hinsichtlich des Oxalsäuregehaltes einiger Obst- und Gemüsearten sei auf die folgende Tabelle von KOHMAN verwiesen.

Ferner bringe ich eine ältere Tab. 116 von ESBACH (zit. bei MINKOWSKI) zur Ergänzung, da die erstere sehr unvollständig ist.

Will man die Resorption von Calciumoxalat vom Darm möglichst herabsetzen, so gibt man zur Herabdrückung des sauren Milieus im Magen Alkalien (Natrium bicarb., Magnesiumpräparate oder Calcium carbonicum (3 × tgl. 1 g nach von

Tabelle 116 *Oxalsauregehalt einiger Nahrungsmittel*[1] *in % des Frischgewichtes (nach* KOHMANN*)*

Besonders hoher Gehalt		Grune Bohnen	*0 03—0 05*
Chenopodium	1 11	Lowenzahn	0 0?5
Rubenblatter	0 916	Endivie	0 0_7
Portulakblatter	0 91	Karotten	0 033
Spinat	0 86	Selleriestengel	0 034
Neuseelander Spinat	0 86	Zwiebel	0 0_
Mangold (Blatter)	*0 66*	Gruner Pfeffer	0 016
Rharbarber	0 _0	Pastinak	0 01
Mangoldstengel	0 ?9	Lattich Kopfsalat	0 00_—7
Petersilie	0 19	Spargel	0 00_
Ruben	0 138	Verschiedene Kohlsorten	0 005—0 01
Maßiger Gehalt		Grunkohl	0 013
		Gruner Mais	0 0014
Sellerieblatter	0 0_	Kresse	*0 01*
Suße Kartoffel	0 0_	Kartoffel	0 00_
Rosenpappel (Okra)	0 048	Tomate	0 0075

Keine Oxalsaure enthalten von Gemusen Gurken Blumenkohl Erbsen Radieschen und Kurbis Betrachtliche Mengen findn sich aber im *Kakao* (0 352) Tee (0 375) und Kaffee (0 08)

Fruchte		Johannisbeeren	0 019
Aprikosen	0 014	Sauerkirschen	0 0011
Bananen	0 064	Trauben	0 0?_
Erdbeeren	0 019	Orangen	0 0_4
Himbeeren	0 015	Pfirsiche	0 005
Brombeeren	0 018	Birnen	0 003
Stachelbeeren	*0 088*	*Ananas*	*0 006*
Heidelbeeren	0 01_	Pflaumen	0 010

[1] Äpfel Citronen Pampelmusen u w enthalten keine Oxalsaure der Gehalt der Feigen ist dagegen hoch

Tabelle 117 *Der Gehalt der wichtigsten Nahrungsmittel an Oxalsaure (nach* ESBACH*)*

I Verboten

Nahrungsmittel die reich an Oxalsaure sind

	1000 g enth lt Ox l ur i g		1000 g th lten O alsaur in g
Sauerampfer	3 6	Rosenkohl	0
Spinat	3	Feigen getrocknet	1 0
Rhabarber	_4	*Stachelbeeren*	*0 1_*
Rote Ruben	0 4	Pflaumen	0 1
Kartoffeln	0 4	Erdbeeren	0 06
Bohnen	0 3	—	
Grune Bohnen	0 2	Kakao	4 5
Endivien	0 1	Schwarzer Tee	3 7
Tomaten	0 0_	Schokolade	0 9
Sellerie	0 02	Leim	0 0

II In maßiger Menge erlaubt

Nahrungsmittel die Oxalsaure in geringer Menge enthalten

	1000 g th lt n Ox sä n g
Brot	0 04/
Mehle	0—0 017
Kresse	Spuren
Äpfel	Spuren
Thymus	0 011—0 0?5
Leber	*0 006—0 011*
Milz	0 018
Lunge	0 0111
Muskeln	Spuren
Kaffee	0 1

III Erlaubt

Nahrungsmittel deren Oxalsauregehalt zweifelhaft ist oder die frei von praformierter Oxalsäure und Oxalsaurebildnern sind

a) Oxalsauregehalt zweifelhaft
Linsen Erbsen Reis Weißkohl Blumenkohl grun Erbsen weiße Ruben Spargel Gurken Pilze Zwiebeln Lauch Lattich Birnen Aprikosen Pfirsiche Weintrauben Melonen

b) Frei von Oxalsaure und Oxalsaurebildnern

Fette Kohlenhydrate Milch Eier Kase

NOORDEN) oder alkalische Wasser. Theoretisch wenigstens werden dadurch die Löslichkeitsverhältnisse für das Calciumoxalat im Darm ungünstig beeinflußt.

Weitere therapeutische Bestrebungen gehen dahin, die oxalsäurebildenden Bakterien in ihrem Wachstum zu hemmen. Dies gelingt bis zu einem gewissen Grade durch *Multiflor, Enterophagus oder Darreichung von Kephir oder Yoghurt in* größeren Mengen. OETTEL (Z. S. 1029) empfiehlt Sulfonamide, vor allem das schwer resorbierbare Sulfonamidguanidin in Mengen von 4—6 g täglich an 10 aufeinanderfolgenden Tagen.

Schließlich hat man auch versucht, die endogene Oxalsäurebildung möglichst einzuschränken. Theoretisch waren *Vitamine zur Beförderung der Oxydation der* intermediär gebildeten Säure wohl geeignet. OETTEL (Z) denkt vor allem an das Nicotinsäureamid, einen Baustein der Codehydrase I und II. Vorläufig sind das aber nur theoretische Erwägungen, deren therapeutische Brauchbarkeit erst noch zu erweisen ist.

Ebenso problematisch erscheint mir vorläufig die Verabfolgung von Hypophysenvorderlappenpräparaten in Verbindung mit 20—40 g Harnstoff pro die. Beide Stoffe wirken gewiß diuretisch, aber die Bildung der besser löslichen Oxalursäure durch die großen Harnstoffgaben ist bisher noch in keiner Weise bewiesen, ja hinsichtlich der Erzielung eines quantitativen Effekts sogar sehr unwahrscheinlich.

Eine gleichzeitig bestehende Neurasthenie oder Steinbildung bedarf natürlich der üblichen Sonderbehandlung.

Oxalose. In den letzten Jahren ist eine neue Anomalie des Oxalsäurestoffwechsels entdeckt worden, die anscheinend angeboren und durch pathologische endogene Steigerung der Oxalsäurebildung im Organismus bedingt ist. Sie wird *als Oxalose bezeichnet.*

Zunächst wurden nur 4 derartige Fälle bei Kindern beschrieben im Alter von $4^1/_2$ Monaten bis 12 Jahren und zwar von DAVIS u. Mitarb. (1950), CARSON (1951) sowie CHOU u. DONOHUE (1952), sowie DUNN (1953). Weitere Fälle stammen nach einer Fußnote in der Darstellung von K. SCHREIER (Z) von ZOLLINGER u. ROSENMUND.

Gemeinsam ist diesen Fällen die Bildung ungewöhnlich großer Oxalatsteine in den Nierenkelchen und großer Massen von kristallinischem Oxalat in den Tubuli der Nieren. Aber darüber hinaus sind in manchen Fällen nicht nur Oxalatkristalle in den Knochen, sondern auch in fast allen anderen Organen, sogar in der Hypophyse gefunden worden.

An den Nieren kommt es zunächst zu einer geringen Fibrose, Tubuliatrophie und Lymphocytenanhäufung. Die klinischen Erscheinungen sind im Anfang gering. Im Blute wurde eine erhebliche *Hypocalcämie und Hyperphosphatämie* festgestellt. Der Tod tritt mit zunehmender Niereninsuffizienz im Coma uraemicum ein.

b) Uraturie und Uricurie

Unter Uraturie und Uricurie [THANNHAUSER (Z)] versteht man den Ausfall der Harnsäure und ihrer Salze im Harn. Ihre Menge beträgt in der Norm zwischen 200—800 mg. Da die freie Säure selbst schwerer löslich ist wie ihre Salze, fällt sie *leichter aus. Es geschieht das in einem sehr großen Formenreichtum* (in Wetzstein, Tönnchen, Rhomboeder usw. formiert, manchmal in Gestalt der Cayenne-Pfefferkörner), während die Urate (Natrium-, Kalium- und Ammoniumsalze) gewöhnlich amorph sich abscheiden. In beiden Fällen handelt es sich durchaus um normale Verhältnisse. Ihr Zustandekommen hängt mit den besonderen Löslichkeits- und

Ausfallbedingungen der Harnsäure und ihrer Salze zusammen Bei Besprechung *der Gicht war schon davon die Rede Hier sei nur noch kurz daran erinnert daß im* normalen Harn die Harnsäure (U) in übersättigter Lösung meist nicht frei sondern als Mononatriumsalz enthalten ist Die Löslichkeit der freien Säure ist etwa 20fach ungünstiger als die des Natriumurates (1 25000 gegenüber 1 12000) Da solche Lösungsmittelmengen im Harn nie vorliegen so müssen besondere Verhältnisse den Ausfall verhindern His u Schade dachten an eine physikalische Zustandänderung der *Harnsäure* den Übergang in eine kolloidale Form Dialysierversuche von Lichtwitz (Z) bewiesen aber daß es sich doch um eine echte Lösung handelt wobei ganz entsprechend der Oxalurie besondere den Nierenzellen entstammende labile Schutzkolloide eine Rolle spielen Ihre Ausscheidung in den Zellen der Tubuli zugleich mit der Harnsäure wurde bei Tieren experimentell schon von Meissner Ebstein u Nicolaier sowie Minkowski nachgewiesen Vielleicht sind die normalen Nubecula des Harns solche Gebilde Im einzelnen sind auch hier die Verhältnisse noch keineswegs ganz durchsichtig Ja man kann nicht einmal sagen daß eine strenge Abhängigkeit zwischen Harnacidität und Uratniederschlag besteht Das gilt höchstens für den gleichen Urin mit künstlich gesteigerter Acidität Trotzdem kann es keinem Zweifel unterliegen daß eine reichliche Fleischkost ohne große Flüssigkeitsaufnahmen den Ausfall der Harnsäure und ihrer Salze ganz besonders begünstigt Vielfach sind sie in dem bei Körpertemperatur frisch entleerten Urin noch nicht durch Trübung kenntlich aber mit zunehmender Abkühlung zumal im kalten Schlafzimmer kommt es zu dem bekannten braunroten festhaftenden Satz der so viele ängstliche Kranke alarmiert und zum Arzt treibt zum Teil weil das *Ziegelmehlsediment* fälschlich für Blut gehalten wird

Sowohl die Harnsäure wie auch in vermindertem Grade ihre Salze können *größere Konkremente und Steine bilden Mit echter Gicht hat das nichts zu tun* wenn auch zugegeben ist daß Uratsteinbildung bei Gichtikern besonders häufig ist Lecorché sah es in fast einem Drittel seiner 150 Fälle Ebstein bei 1,4 Gichtikern 20mal *Von der Seite der Uratsteinträger* aus betrachtet sieht die Statistik ganz anders aus Bei der großen Seltenheit der Gicht stellen Kranke dieser Art nur ein minimales weit unter 1 % gelegenes Kontingent der Steinkranken dieser Art Schon daraus geht hervor daß die Beziehungen zur Gicht nur lockere sind

Soweit solche bestehen scheint es mir nicht nötig die heute so beliebte vegetative Stigmatisierung die ganz entgegen der Absicht des Pragers die es Namens (v Bergmann) oft schlagwortartig benutzt wird auch dafür verantwortlich zu machen Es genügt die Tatsache daß die Harnsäureausscheidung der Gichtiker in Rhythmen von Retention und vermehrter Entleerung sich bewegt und daß letztere bei unzweckmäßig sich ernährenden Gichtikern — nur bei solchen habe ich bisher Steinbildungen gefunden — einer größeren Konkrementbildung Vorschub leisten Auch die Uraturie und Uricurie kann in Abhängigkeit vom vegetativen Nervensystem schubweise erfolgen Gicht und Uratsteinbildung sind prinzipiell verschiedene Vorgänge die nur vereinzelt sich miteinander kombinieren — Deshalb ist die oft bei Laien und manchmal leider auch bei Ärzten verbreitete Ansicht daß der braunrote satzige Urin ein Zeichen gichtischer Erkrankung sei fast immer unrichtig Ehe dieser Irrtum mit seinen *erst recht fehlgehenden* therapeutischen Konsequenzen nicht in der Ärzteschaft völlig ausgerottet ist besteht keine Aussicht ihn mit seinen psychischen Insulten beim Publikum zu beseitigen Die Stärke der *Uratsedimente ist weder ein* Maß der Größe der tatsächlichen Harnsäureausscheidung noch erst recht ein Zeichen eines gestörten Purinstoffwechsels

Ebensowenig wie die Oxalurie kann die Uraturie als eine Krankheit angesehen werden auch hier wieder abgesehen von dem minimalen Prozentsatz solcher

Falle in denen es zu einer Steinbildung kommt Daß unter den Uratausscheidern sehr oft nervose Leute sich finden bedeutet weder daß die Uratausscheidung Folge nervoser Storungen ist noch deren Ursache Es erklart sich lediglich dar aus daß nur nervose und hypochondrisch veranlagte Leute angstlich ihren Urin auf eventuelle Satzbildung hin uberwachen und bei etwas großerer Menge von kristallinischer Harnsaure Miktionsbeschwerden bekommen

Therapeutische Maßnahmen kommen nur da in Betracht wo eine Uraturie oder Uricurie entweder zur starkeren Konkrement oder Steinbildung fuhrt oder mit einer Gicht bzw beiden sich kombiniert Die leitenden Gesichtspunkte sind hier die gleichen wie bei Behandlung der Gicht (vgl S 928) purinarme Kost ferner Herabsetzung der Aciditat des Urins durch vorwiegend vegetabilische Kost evtl direkte Alkalizufuhr als kohlensaurer Kalk (von NOORDEN) oder in Form alkalischer Wasser (Fachinger Vichy Gieshubler Biliner usw) da eine Ver dunnung des Harns allein schon den Aciditatsgrad des Harns vermindert Von Medikamenten sei Uricidin genannt

c) Phosphaturie

Phosphaturie bedeutet die Ausscheidung eines Harns in dem die Phosphaet nicht samtlich in Losung sondern zum Teil in Niederschlagsform enthalten sind Gewohnlich verrat sich das beim frisch gelassenen Urin in einer gleichmaßigen milchigen Trubung 95—99% der P Verbindungen im Harne sind anorganisch ge bundene Salze Sie spielen eine wichtige Rolle im Saurebasenhaushalt des Organs mus Nur selten liegt das p_H der phosphaturischen Urine unter 7 Beim Stehen bil det sich am Boden ein dichter weißlicher kristallinischer Niederschlag an der Oberflache sehr oft ein feines irisierendes Hautchen das bei geeigneter Betrachtung in allen Regenbogenfarben schillert Das Sediment ist zum großten Teil amorph (als Calciumphosphat und Calciumcarbonat) daneben finden sich aber auch Kristallbildungen typischer Form Rosetten Nadeln und Prismen von einfach phosphorsaurem Kalk sowie Sargdeckelkristallen von Magnesium ammonium phosphat Das Oberflachenhautchen besteht aus einer fein geronnenen kolloidalen atherloslichen Grundsubstanz in die Magnesiumphosphat in feinen Kornchen oder Nadelchen vor allem aber in großen Platten eingelagert ist Fast immer handelt es sich um eine dunnste durch leichtes Schutteln des Urins sofort sich deformierende Schicht doch sah LICHTWITZ (Z) einmal eine so harte verkalkte Kruste daß sie beim Durchstoßen knirschte Nur Calcium und Magnesium salze der Phosphorsaure fallen aus und auch diese nur soweit sie einfach sauer sind wahrend der Hauptteil der Phosphate in Gestalt der Kalium und Natrium salze sowie der zweifach sauren Erdalkalien wasserloslich ist So kommt es daß selbst unter ungunstigsten Losungsverhaltnissen immer nur ein kleiner Teil der Phosphate auskristallisiert Das Calciumphosphat befindet sich nach LICHTWITZ im Harn in ubersattigter Losung Schuttelt man den Urin mit Ather aus und be raubt die Erdphosphate dadurch ihres kolloidalen Schutzes so fallen sie auch im ursprunglich klaren Urin in Maßen aus

Die Reaktion solcher Phosphatharne ist gewohnlich alkalisch viel seltener amphoter nur ganz ausnahmsweise einmal schwach sauer Die Temperatur spiel für den Ausfall gleichfalls eine große Rolle So beobachtet man es haufig daß de frisch entleerte Harn die Phosphate noch in Losung halt daß es aber beim Absin ken der Urintemperatur rasch zur Abscheidung kommt

Phosphaturie ist an und fur sich nichts Pathologisches Bei einer eiweißarme alkalischen Pflanzenkost bei Hunger und schwerer Muskelarbeit bei stark Saureverlusten nach außen wie z B bei einem Ulcus mit hohen Saurewerten z

mal beim voluminosen Erbrechen stark sauren Mageninhalts erst recht nach Darreichung großer Alkaligaben bei infektiosen Prozessen des Urogenitaltractus mit Ammoniakbildung sowie destruierenden Knochenerkrankungen ist der Ausfall von Phosphaten ein durchaus physiologischer Vorgang Dabei besteht keinerlei Beziehungen zwischen Sedimentbildung und Gesamtphosphatmenge im Gegenteil *gerade bei phosphatarmem und daher meist alkalischem Urin liegen die Verhaltnisse fur den Ausfall besonders gunstig*

Der Hauptteil der Phosphorsaure ist wie schon erwahnt fast immer in Losung Die Gesamtphosphorsauremenge im Harn ist vorwiegend exogener Natur also von der Nahrung abhangig die im Durchschnitt 5—10 g H_3PO_4 das entspricht etwa 0 8—1 3 g P enthalt Als Minimalverbrauch wird von v WENDT 2 5 g angegeben daneben gibt es aber auch eine endogene auch im Hunger nie versiegende Quelle die aus zerfallenden Nucleoproteiden Hexosephosphorsaure Phosphatiden und anorganischer Knochensubstanz sich herleitet Sie betrug in dem langen Hungerversuch von BENEDICT bei Levanzin in den letzten Tagen 1 3—1 5 g (berechnet als P_2O_5) 2% des Erwachsenenorganismus besteht aus Phosphorsaure Der Blutphosphatgehalt betragt 3 mg % bei Phosphaturie manchmal bis 4 mg % (SCHMUCKLER)

Die *Phosphaturie als krankhafter Zustand* ist dadurch charakterisiert daß die Phosphate unter Verhaltnissen ausfallen unter denen sie normalerweise in Losung bleiben oder daß sie in abnormer Menge in den Harn ubertreten Das ist weitgehend von der Kalkausscheidung abhangig Normalerweise werden 18—64% des Gesamtkalkes durch die Nieren ausgeschieden der Rest durch den Darm Bei der *echten Phosphaturie kann der Prozentsatz uber 7?% ansteigen* [UMBER (Z) KLEMPERER SOETBEER u a] Hier wurde also in gewissem Sinne eine Stoffwechselstorung vorliegen die allerdings nur die Ausscheidungsart nicht den intermediaren Stoffwechsel betrifft Wahrend bei einer gemischten wasserarmen Kost der Urin normalerweise sauer ist zeigt der Harn des Phosphaturikers amphothere oder schwach alkalische Reaktion Orale Sauregaben (z B in Form von Salzsaure) die den normalen Harn erheblich sauer machen genugen bei Phosphaturikern oft nicht um die Alkalisierung des Phosphaturikerharns zu beseitigen ja ich kenne Falle in denen es auf keine Weise gelang einen sauren Harn zu erzeugen Vor allem ist das bei Steinbildungen mit leichten entzundlichen Erscheinungen an den Harnwegen der Fall doch bedarf es dazu keineswegs einer schweren Cystitis mit intravesicaler Harnzersetzung In diesen letzteren Fallen findet sich meist ein besonders reichlicher Phosphatausfall die Ursache ist aber hier nicht eine abnorme Harnbildung sondern eine sekundare Urinveranderung in den harnableitenden Wegen indem unter Bakterienbildung der neutralreagierende Harnstoff in das alkalisch reagierende Ammoniak ubergeht das durch Doppelsalzbildung die sauren Phosphate der Erdalkalien in alkalische umwandelt Zum Wesen der Phosphaturie *gehort es daß die Anomalie bereits an den Ausscheidungsorten* d h in den Harnkanalchen besteht oder wenigstens vorbereitet ist Die echte Phosphaturie steht mithin in Beziehung zur Nierentatigkeit Da die Nieren das Vollzugsorgan des Stoffwechsels sind so konnte man zunachst daran denken daß die Storung schon im Blute sich vorbereitet daß also Anomalien in den Phosphatfraktionen des Phosphaturikerserums vorliegen In diesem Falle mußte man von einer echten Stoffwechselkrankheit reden Obwohl m W systematische gerade dieser Frage gewidmete Untersuchungen noch nicht vorliegen spricht doch nichts dafur daß hier Abweichungen von der Norm vorliegen mit Ausnahme der manchmal vorhandenen geringen Blutphosphorwerte (bis 4 mg %) Man wird daher wohl nicht fehlgehen den Sitz der Storung primar in die Nieren zu verlegen Da sich weder anatomisch noch mit den ublichen Funktionsprufungen hier Storungen nachweisen lassen so wird man zu der Annahme gedrangt daß beim

Phosphaturiker eine Partialfunktionsstörung vorliegen muß die sich in der Unmöglichkeit der Bildung eines sauren Harnes äußert LICHTWITZ hat zuerst die e Theorie aufgestellt und mit guten Gründen gestützt Ältere und neuere Tierexperimente zeigen auch die Richtung in der man die Ursache dieser Anomalie zu suchen hat ECKARDT sowie später RHODE u ELLINGER fanden nämlich eine Reaktionsänderung des Harns in der einen Niere nach Splanchnicu durchschneidung gegenüber der anderen Niere mit intaktem Nervensystem So liegt der Gedanke nahe daß auch beim Phosphaturiker der ja meist ein nervöser Mensch ist abnorme Alterationen im vegetativen Nervensystem die Ur ache der abnormen Harnbereitung hinsichtlich des Aciditätsgrades sind D ese pathologischen Einwirkungen können sowohl periodisch anfallsweise wie als Dauerzustand über lange Zeiten hin sich geltend machen Durch den Alkaliverlust des Körpers im Urin wird sekundär auch der Stoffwechsel in Mitleidenschaft gezogen Es sinkt zwar nie die Alkalireserve aber es kann doch zur kompensierten Acidose kommen Zur Aufrechtergaltung der optimalen H Ionenkonzentration von Säften und Geweben steigt daher die intermediäre Ammoniakbildung behufs Absättigung der sauren Valenzen was in der Erhöhung des Quotienten $\frac{NH_3}{N}$ im Harne des Pho phaturikers sehr häufig wenn auch nicht regelmäßig zum Ausdruck kommt

Nach der geschilderten Auffassung handelt es sich demnach bei der Phosphaturie mit großer Wahrscheinlichkeit nicht um primäre Ausscheidungsveränderungen für die Phosphate sondern nur um eine besonders sichtbare sekundäre Folge einer hinsichtlich ihrer Reaktion abnormen Harnbereitung unter verändertem Nerveneinfluß

Die Konzentration der Phosphate steigt vom Glomerulus abwärts progredient an Trotzdem ist die Niere in der Lage den größten Teil der Phosphate rückzuresorbieren Nach AYER SCHIESS u PRIS bestehen gewisse Beziehung n zwischen Phosphat und Aminosäurenclearence

Auch innersekretorische Drüsen können in den Phosphathaushalt eingreifen Sicher scheint dies für die Thyreoidea zu gelten wobei es noch unklar ist wie dieser Einfluß zustande kommt Parathyreoideaextrakte und Parathormon führen nach HANDLER u COHN sowie HARRISON u HARRISON zu Phosphaturie wobei der Mechanismus noch umstritten ist

Nach K SCHREIER ist die Phosphatausscheidung ein 3 Komponentensystem Filtration Rückresorption und Sekretion wobei der letztere Vorgang noch umstritten ist

Nach der ganzen Sachlage ist es klar daß die echte Phosphaturie ebensowenig wie die physiologische Phosphaturie irgendwelche Wirkungen auf den Gesamtorganismus auszuüben braucht vorausgesetzt natürlich auch hier wieder daß es nicht zu Steinbildungen kommt Tatsächlich finden wir auch oft bei echten Phosphaturikern abgesehen von einer gewissen Erregbarkeit oder Labilität des Nervensystems völlige Beschwerdefreiheit In anderen Fällen bestehen allerdings eine Fülle neurasthenischer Klagen Kopfschmerzen Migräne Druck in der Nierengegend vasomotorische und gastrointestinale Störungen Potenzverminderung Müdigkeit Hypochondrie Selbstverständlich handelt es sich dabei meist nicht um Folgeerscheinungen der Phosphaturie sondern um koordinierte Störungen in anderen Sphären des Nervensystems In manchen Fällen kann die Phosphaturie auch lokale Beschwerden machen oder ihrerseits das Nervensystem im allgemeinen sekundär ungünstig beeinflussen Die Entleerung eines milchigen und salzigen Urins wirkt auf manche Kranke alarmierend zumal wenn an ihrer überempfindlichen Urethralschleimhaut subjektive Beschwerden in Gestalt von Juckreiz oder Brennen oder leichte katarrhalische Erscheinungen sich entwickeln oder sich sogar ein paar Tropfen Blut dem Harne beimischen Oft stellen diese Beschwerden sich nur akut und anfallsweise ein und gehen mit einer Erhöhung

des Blutphosphates einher (SCHMUCKLER) Im wesentlichen aber handelt es sich um eine *Sekretionsneurose der Nieren* (MINKOWSKI LICHTWITZ THANNHAUSER (Z) u a) Manche Kranke kennen den Zusammenhang zwischen Phosphaturie und Phosphatsteinbildung und werden die Angst nicht los daß sie schon Nieren oder Blasensteine hatten oder bekamen zumal wenn Sensationen in den oberen Harnwegen sich einstellen Andere fuhlen sich vor allem in ihrer sexuellen Sphare beeinträchtigt

Wenn wirklich nach der heute herrschenden Auffassung die Phosphaturie die besondere Manifestation einer Neurose ist so muß eine wirksame *Therapie* in erster Linie am Nervensystem einsetzen Es geht uber den Rahmen dieser Darstellung weit hinaus im einzelnen Ratschlage hinsichtlich der Behandlung neuropathischer oder psychopathischer Personlichkeiten zu erteilen Im ganzen habe ich den Eindruck daß die Phosphaturie mehr bei konstitutioneller al bei erworbener Neurasthenie sich findet eine Tatsache welche die Behandlung weit schwieriger und darum weniger erfolgreich gestaltet

Gelingt es die Ursachen zu eruieren und zu beseitigen so hat man oft auch fur die Phosphaturie gewonnenes Spiel Langere Loslosung vom Beruf wenn moglich auch aus einem konfliktreichen hauslichen Milieu sind oft von großem Vorteil Darreichung von Beruhigungsmitteln wie Luminaletten Valaminetten usw in kleinen Dosen eventuell auch Atropin taglich 1 —2 mg das UMBER mit Recht empfahl wirken dabei unterstutzend Manche Phosphaturie verschwindet so ohne weitere Maßnahmen oder es gelingt wenigstens dem Kranken die richtige Einstellung zu seinem merkwurdigen Urin zu geben Es ist schon viel gewonnen wenn er sein Milchpissen als ein Kuriosum und nicht als etwas Krankhaftes ansieht

Die *diatetische* Behandlung gehort erst in die zweite Linie vor allem auch hinsichtlich des Erfolges Die Situation liegt theoretisch hier anscheinend sehr einfach moglichst saure Kost in konzentrierter Form d h ohne viel Flussigkeit (v NOORDEN) eventuell unter Zusatz von Saure (Acid mur dilut Phosphorsaure (1 Eßloffel) Ammonchlorid Mandelsaure oder Citronensaure) eventuell sogar Hunger oder reichliche Fettkost mit ganz wenig Kohlenhydraten und maßigen Eiweißmengen In manchen Fallen gelingt es tatsachlich auch die Phosphaturie zum Verschwinden zu bringen aber oft nur vorubergehend da die genannten Ernahrungsbedingungen sich selten sehr lange durchfuhren lassen weil die empfindlichen Patienten bald darunter mehr leiden als unter ihrer Phosphaturie und da meist nach Ruckkehr zur gewohnlichen Kost die Phosphaturie wiederkehrt wenn die Gesamtsituation des Nervensystems sich inzwischen nicht geandert hat Auch ist eine langer dauernde Acidose des Organismus nicht unbedenklich [THANNHAUSER (Z)]

Daneben gibt es aber Phosphaturien die sich gegen alle diatetischen Maßnahmen vollkommen refraktar verhalten Vor allem sah ich es in den Fallen in denen gleichzeitig Ulcera ventriculi oder starke nervose Hyperaciditaten bestanden

v MORACZEWSKI hat darauf aufmerksam gemacht daß manche Phosphaturiker instinktiv zum Gegenteil einer Sauretherapie namlich zu Alkalien greifen und dabei sich subjektiv besser fuhlen Die Sachlage wurde hier also eine ahnliche sein wie bei manchen Kranken mit Achylia gastrica die auch auf eine paradoxe Alkalitherapie manchmal ihre Beschwerden verlieren

Aus eigener Erfahrung vermag ich v MORACZEWSKIS Angaben nicht zu bestatigen

Theoretisch ist auch eine starke Einschrankung der Kalkzufuhr in der Nahrung wohlbegrundet Besonders kalkreiche Nahrungsmittel sind Schweizerkase Eigelb Feigen Milch Linsen (weitere Angaben in den Tabellen von SCHALL HEISSLER) aber man kann nicht sagen daß dieser therapeutische Gesichtspunkt in praxi wesentlich weiter fuhrt Tatsam bleibt es gleichwohl besonders kalkreiche Nahrungsmittel wie die eben genannten vom Speisezettel zu streichen

Auch Hormone sind zur Behandlung der Phosphaturie vor allem zur Erzielung einer guten Diurese herangezogen worden

So empfahl H. OETTEL (Z) besonders bei Kombination mit Migrane eine 4—8 wochige Medikation von Anteron oder Pregnyl

In Anbetracht der oft vorhandenen sexuellen Storungen und des wunschenswerten diuretischen Effektes sind von PATSCHOW OETTEL (Z) u a auch mannliche und weibliche Keimdruseninkrete (Testoviron Gonatropin Oestradiol usw) mit wechselndem Erfolge verwandt worden Sie sollen angeblich auch die oft erschopfte Kolloidbildung in der Niere befordern und die Harmonie des manchmal gestorten Inkretoriums wieder herstellen

Ich selbst verfuge uber keine eigenen Erfahrungen mit diesen therapeutischen Vorschlagen

Als Kuriosum sei erwahnt daß BIRD wegen Phosphaturie einmal eine Dekasulation der Niere mit gutem Erfolge vornahm

Gleichzeitig vorhandene Steinbildung oder schwere Katarrhe der harnableitenden Wege bedurfen naturlich einer Sonderbehandlung auf die hier nicht eingegangen werden kann

d) Die Xanthinurie

Xanthin und Xanthinurie wurden schon 1817 zuerst von MARCHET festgestellt Es sind außerordentlich große Raritaten Bis 1954 konnten von DENT u PHILPOT nur 25 Falle darunter ein eigener registriert werden (altere Literatur bei KRETSCHMER) Gesundheitsschadigung bringt die Anomalie nicht es sei denn daß es *spater zu Steinbildungen kommt*

Die Diagnose der Xanthinurie laßt sich papierchromatographisch stellen Zur quantitativen Bestimmung eignet sich die Mikromethode von J WILLIAMS Das Xanthin ist die Vorstufe der Harnsaure Zu dieser Umwandlung bedarf es der Xanthinoxydase In dem genauer untersuchten Falle von DENT u PHILPOT bei einem 4½jahrigen Madchen fehlte tatsachlich Harnsaure in Blut und Urin *Zur Behandlung wird eine Alkalitherapie empfohlen* da im alkalischen Milieu die Loslichkeit des sonst wasserloslichen Xanthins zunimmt

Literatur

Zusammenfassende Darstellungen (Z)

Die Diathesen

LICHTWITZ L Oxalurie Phosphaturie in Hdb d inn Med 2 Aufl Bd VI/1 S 965 (1926)

OETTEL H Phosphaturie Oxalurie usw Hdb d inn Med 3 Aufl VI/1 1019 (1941)

THANNHAUSER S J Lehrbuch des Stoffwechsels und der Stoffwechselkrankheiten S 642 Munchen Bergmann 1929

UMBER F Ernahrungs und Stoffwechselkrankheiten 3 Aufl Berlin u Wien Urban & Schwarzenberg 1925

Oxalurie

Zusammenfassung K SCHREIER Oxalurie und Oxalose Hdb d inn Med 4 Aufl VII/2 S 875 (1955)

Einzelarbeiten (1 Teil)

LEHNARTZ E Chemische Physiologie 8 Aufl 355 Berlin und Heidelberg Springer 1948

LICHTWITZ L u THORNER Berl klin Wschr 1913 869 — LOMMEL Dtsch Arch klin Med 65 599 (1899) — LUTHJE H Z klin Med 35 271 (1898) 35 400 (1900)

MINKOWSKI O Arch exper Path u Pharmakol 41 375 (1898) — MOHR u SALOMON Dtsch Arch klin Med 70 486 (1901) — MULLER P B Z physiol Chem 266 149 (1940)

POHL Arch exper Path u Pharmakol 37 413 (1896) — PROUT On the nature a treatment of stomach a renal diseases deutsch von KRUPP Leipzig 1843

RATNER S V NICOTO and W GREEN J of Biol Chem 152 119 (1944) — ROSENBERG P Berl klin Wschr 1912 1513 — PEINWEIN H 45 Congr f innere Med Verhdl S 403 (1933)

DE SANDRO Bact oxalatigenum etc Pathologica (ital) 6 531 (1914) — SCAGLIONI Rifom med 164 (1935) — SCHUNK E Proc Roy Soc Med 15 259 (1867) 16 140 (1868)

ZOLLINGER H U u H ROSENMUND Schweiz med Wschr 19?? 1961

Einzelarbeiten (2 Teil)

BATTISTINI Clin med ital N s 65 941 (1934) — BIRD C Lecture on the physical and pathol characters of urinary deposit (1846) — BURNS J J and others J of Biol Chem 191 501 (1951)

CANTANI Spezielle Pathologie und Therapie der Stoffwechselkrankheiten (deutsch von S HAHN) Berlin 1880 — CARSON M J J of Pediatr 39 251 (1951) — CHOU L Y and W L DONOHUE Pediatr 10 600 (1952) — DAVIS J S and others J of Pediatr 36 323 (1950) — DONNE (1838) zit bei E H MASON Oxaluria in A textbook of med cine ed by P L CECIL J ed p 1008? Philadelphia and London Saunders 1948 — DUNN W G Amer J Dis Childr 86 634 (19 3)
FAUST Arch exper Path u Pharmakol 44 07 (1900) — FLASCHENTRÄGER B u P MÜLLER Z physiol Chem 251 74 (1938) — FÜRBRINGER Dtsch Arch klin Med 16 499 (1875)
GAGLIO Arch exper Pa h u Pharmakol 33 (188)
KLEMPERER G u TRITSCHLER Z klin Med 44 337 (1902) — KOHMANN E F J1 nutrit 18 233 (1938) — KUHNE zit bei KLEMPERER H u TRITSCHLER

Uraturie und Uri urie

EBSTEIN W u N NICOLAIER Virchow Arch 143 337 (1896) — EBSTEIN W Die Natur und Behandlung der Gicht Wiesbaden B rgmann 188?
HIS W Ther Gegenw 1901
LECORCHÉ Traité de la goutte Paris 1884
NOORDEN C von Hdb der Pathol d Stoffwechsel S 605 Berlin Hirschwald 1908
MEISSNER Z f rat Med 31 162 (1868) — MINKOWSKI O Arch exper Path u Pharmakol 41 375 (1898)
SCHADE H Die physikalische Chemie in der inneren Medizin S 333 Dresden Steinkopff 19 3

Phosphatu e

AYER J L and others Amer J Physiol 151 168 (1947)
BENEDICT F G A Study of prolonged fasting Carnegie Instit Publ Nr 203 (1915) — BIRD Dtsch Z Chir 163 2 8 (19 1)
ECKARDT Beitr Anat usw 4—6 8 (1869—1872)
HANDLER PH and others Amer J of Physiol 165 434 (1951) — HARRISON H E and H C HARRISON J Clin Invest 20 47 (1941)
KLEMPERER G Ther Ge enw 1908 48
LICHTWITZ L Z physiol Chem 61 117 (1909) 64 144 (1910) 65 128 (1911) — Z ex per Path u Ther 13 271 (1913)
MINKOWSKI O in v LEYDENS Hdb d Ernahrung therapie 3 0 (1903) — MORACZEWSKI v Zbl inn Med 401 (1905)
NOORDEN C VON in KRAUSE GARRÉ Lehrbuch der Ther inn ren Krankheiten ? (1911)
RATSCHOW zit bei H OETTEL (Z) — RHODE und ELLINGER Zbl Physiol 12 (1913)
SCHMUCKLER Z Urol 30 388 (1936) — SCHREIER K Phosphaturie Hdb d inn Med 4 Aufl VII/2 S 871 (1955) — SOETBEER Jb Kinderheilk 54 1 (1901) — SOETBEER und KRIEGER Dtsch Arch klin Med 5 3 (190)
UMBER F Ther Gegenw 191 1
WENDT G v Scand Arch Physiol 1 260 (1905)

Xanthinurie

DENT C E and G P PHILBOT Xanthinu ia Lancet 13 (1954)
KRETSCHMER H J Il of Urolog 38 183 (1937)
MARCET A A essay on the chemical history and m dical treatment of calculous disorders London (1811)
WILLIAMS J N Il of biol Chem 184 6 7 (1950)

2 Allgemeines über Harnsteine und Harnsteinbildung

Die geschilderten Sedimentbildungen im Urin Oxalurie Uraturie Phosphaturie und Xanthinurie sind in der Regel bedeutungslos und machen meist an sich keine Beschwerden We entlich anders wird aber die Lage sobald es zur Bildung von Harnsteinen mit all ihren Folgeerscheinungen kommt Steine sind ganz allgemein gesprochen feste in Wasser und Umgebungsflussigkeit unlosliche Massen von wechselnder Konsistenz Große und Zusammensetzung Sie konnen in allen Aus scheidungswegen des Korpers entstehen besonders im Harn und Gallenwegen

LICHTWITZ (Z) versteht unter Harnsteinen scharf begrenzte Gerustsubstanz und meistenteils Kristalle von Harnbestandteilen enthaltende in den Harnwegen gebildete Konkrementmassen Ihr Bildungsmaterial ist außer der besonders gearteten Gerustsubstanz Calciumoxalat Harnsaure und ihre Salze (Kalium Natrium und Ammoniumurat) Phosphate und Carbonate der alkalischen Erden und in sehr seltenen Fallen Cystin Xanthin Indigo und Cholesterin

Die Nephrolithiasis ist ein scharf umrissenes, oft sehr schweres Krankheitsbild. Seine Züge sind von Art und Zusammensetzung der Steine weitgehend unabhängig. Neigung zu Stein- und Sedimentbildung decken sich keineswegs.

Die Zusammensetzung der wichtigsten Harnsteine ist aus Tab. 117 ersichtlich (nach LICHTWITZ).

In dieser Tabelle sind Oxalate nur mit 5,7—34,2% beteiligt. Neuere und neueste Analysen von HAMMARSTEN, BIBUS u. BOISSIER ergeben aber, daß Harnsteine zu 65—93% Oxalate enthalten, meist kombiniert mit Calcium und Phosphaten.

Den geringen Prozentsatz an Uratkernen bei den Japanern führt NAGANO wohl mit Recht auf die vegetarianische Lebensweise seiner Volksgenossen zurück.

Über die Charakteristica der einzelnen Steinarten seien hier nur folgende kurze Angaben (weiteres bei NAGANO [Zusammenfassung]) gemacht.

1. Uratsteine. Von elliptischer Form, mit glatter oder kleinwarziger Oberfläche. Kern körnig. Zonenbau regelmäßig mit deutlicher Radialstruktur.

2. Oxalatsteine. Von ellipsoidaler oder unregelmäßiger, manchmal spitzig ausgezogener Form. Oberfläche manchmal maulbeerartig rauh. Farbe braun, manchmal Fettglanz. Schichtung kompliziert, neben parallel konzentrischer Struktur unregelmäßig übereinander gelagerte Schichten von dünnfaserigem, traubigen Charakter.

Tabelle 118. *Zusammensetzung der Harnsteine*

Autor	Zahl der Steine	Kern selbst besteht aus: Urat und Harnsäure	Phosphat	Oxalat	gemischt	Cystin	Fremdkörper
ULTZMANN	545	441 = 80,9%	47 = 8,6%	31 = 5,7%	—	8 = 1,4%	18 = 3,3%
NAGANO	485	113 = 23,3%	94 = 19,4%	166 = 34,2%	79 = 16%	7 1,4%	26 = 5,3%
KLEINSCHMIDT	40	24 = 60,0%	8 = 20%	—	7 = 17,5%	1 = 2,5%	—

3. Phosphatsteine. Von ellipsoidaler und unregelmäßiger Form, glatter oder warziger Oberfläche. Konsistenz relativ weich, so daß durch Fingerdruck Zertrümmerung oder Zerfall in Schalen möglich ist. Lockerer konzentrischer Bau der Schichten mit undeutlicher Radialstruktur.

4. Cystinsteine (vgl. die Ausführungen im Kapitel Cystinurie).

5. Carbonatsteine (sehr selten beim Menschen) von rundlicher Form, großer Härte und schmutzigweißem, oft perlmutterartigem Glanze, auf dem Durchschnitt den Oxalsteinen ähnlich.

6. Xanthinsteine (sehr selten) von zimmtbrauner Farbe, glatter, mattglänzender Oberfläche und konzentrischer Schichtung.

Über die Gerüstsubstanz erhält man nur durch feinere chemische und mikroskopische Analyse Aufschluß. *Sie enthält stets organisches Material etwa 1 bis 3% N*: Epithelien, Schleim, Blutkoagula, manchmal Bakterien. Die Größe der Steine schwankt zwischen Sandkorn und Kindskopfdimension, noch kleinere Partikel werden als Nierensand oder Nierengries bezeichnet.

Die meisten Steine liegen nach unseren europäischen Erfahrungen im Nierenbecken, der Rest in Ureteren und Blase, während in Japan der *Hauptteil der Steine Blasen- und Harnröhrensteine* sind (428 von 451 in NAGANOs Material).

Harnsteine sind weit verbreitet, aber in den verschiedensten Gegenden der Welt ziemlich ungleichmäßig (Näheres bei HIRSCH u. EBSTEIN). Beide Geschlechter sind ziemlich gleichmäßig betroffen, die rechte Niere mehr als die linke, in 11,8% beide. Der Beginn fällt gewöhnlich ins mittlere Lebensalter (3.—6. Jahrzehnt).

Der Erbfaktor spielt eine sehr große Rolle, zumal wenn andere Steinbildungen, besonders Gallensteine, mit einbezogen werden.

Nach meinen eigenen Beobachtungen sind etwa 25% der Steinkranken erblich belastet. Je umfassender die Sippenforschungen angestellt werden, um so mehr steigen die Zahlen an (weiteres Zahlenmaterial bei HANHART).

Die Entstehung der Harnsteine — und Ähnliches gilt auch für die Gallensteine — ist ein sehr kompliziertes und noch in vieler Beziehung dunkles Kapitel der Pathogenese [neuere Zusammenfassung bei TH. SCHULTHEIS (1950)], wenn auch durch ältere Arbeiten, vor allem von SCHADE (Z) und LICHTWITZ (Z), welche zur Erklärung weitgehend die modernen Ergebnisse der Kolloidchemie herangezogen haben, sowie neuere und neueste von BOSHAMER, HILLENBRAND u. POSSNER, KOCH, BERNHARD u. a. sehr große Fortschritte erzielt wurden.

Schon HIPPOKRATES befaßte sich mit der Genese der Harnsteine. Er unterschied schon Gerüstsubstanz und Steinbildner und nahm an, daß erstere durch Schleim aus Nieren und Harnwegen entstehen.

MECKEL VON HEMSBACH (1856) nahm diese Vorstellungen wieder auf und stellte das Steingerüst als steinbildenden Katarrh ganz in den Vordergrund seiner Theorie. Sekundär sollen sich dann die Harnsalze als Steinbildner auf der Grundsubstanz niederschlagen. Umgekehrt betrachtet ULTZMANN (1882) die Steinbildner als das Primäre und die Gerüstsubstanz als das Sekundäre. Nach ihm fallen durch zu hohe Konzentration der Salze die Steinbildner zuerst aus und reizen dann die Schleimhaut zu Sekret und damit zur Gerüstbildung. EBSTEIN (1884) wies als erster darauf hin, daß die Nierenzelle normalerweise eine eiweißartige kolloidale Substanz absondere, welche die in übersättigter Lösung im Urin enthaltenen Salze vor dem Ausfallen und damit vor der Sediment- und Steinbildung bewahrt. Bei der Steinbildung soll dies Zellkolloid, das vor allem aus den durch Harnsäure geschädigten und dadurch zugrunde gegangenen Nierenzellen stammt, ausfallen und dadurch zur Gerüstsubstanz und zum Steinkern werden.

Dieser zunächst nur für die Uratkonkrementbildung postulierte Vorgang wurde dann auf die anderen Steinbildungen in den Harnwegen übertragen. MORITZ sowie ASCHOFF und seine Schule haben dem — vor allem für die Gallensteine — widersprochen und behauptet, daß es Steinbildungen auch ohne Gerüstsubstanz gäbe. KLEINSCHMIDT (Z) unterschied zwischen primärer Stein- oder Kernbildung und sekundärer Schalenbildung. Er fand hauptsächlich Harnsäurekerne, die durch pathologische Ausscheidung der Harnsäure bedingt sein sollen.

Nach den Untersuchungen von EBSTEIN u. NICOLAIER, ASCHOFF, STUDENSKY, KUMITA u. a. [Lit. bei SUTER (Z)] lassen sich auch experimentell bei Tieren Urat- und Oxalatkonkrementbildungen erzeugen. Ja selbst im Reagensglase kann man nach den sehr interessanten, meines Erachtens bisher zu wenig gewürdigten Untersuchungen von NAGANO (1925 Z) echte Steinbildungen produzieren und zwar aus völlig normalem Urin. Er hing in klaren normalen Urin, der zur Vermeidung von Zersetzung häufig gewechselt werden mußte, chemisch vollkommen indifferente Fäden, um die dann nach Monaten beliebig große Steinanlagerungen sich bildeten. Der Faden entsprach in diesem Falle der Gerüstsubstanz.

SCHADE (Z) hatte schon vorher mit Salzsuspensionen in Blutplasmalösung Steine erzeugt, indem Fibrin ausfiel und zum steinbildenden Material wurde. Er sah in dem Ausfallen der Harnkolloide, die nach ihm fibrinogene Substanzen sind und die durch besondere Fermente gefällt werden und dabei irreversible Niederschläge geben, den primären Vorgang bei der Steinbildung, der dann sekundär der Kristalloidabscheidung der Steinbilder folgt. Die weitere Schalenbildung geht durch Apposition vor sich, deren Zusammensetzung von der jeweiligen Konzentration der konstituierenden Salze bedingt sei *und daher unter Umständen wechseln könne.*

L LICHTWITZ (Z) *stellte den fehlenden Kolloidschutz ganz in den* Vordergrund seiner Theorie wahrend die Konzentration der Kristalloide die fast bei jeder beliebigen Konzentration des Harns ausfallen *konnen und in ihrer* Zusammensetzung wechseln nur eine sekundare Rolle spielen sollen Tatsachlich findet man auch in den einzelnen Schichten manchmal je nach *Konzentration der einzelnen* Salze und Aciditat des Harns abwechselnd Urate Oxalate und Phosphate

Nach LICHTWITZ geht der Kolloidschutz verloren wenn das *offenbar nicht sehr* stabile Gleichgewicht der Schutzkolloide gestort ist Das kann geschehen einmal durch Ausscheidung von Eiweißkorpern durch die Niere welche die *normalen* Kolloide zur Ausfallung bringen oder durch Veranderungen der Oberflachenspannung zwischen Harn und Harnwegen Ist diese herabgesetzt so kommt es dadurch zu einer starkeren Wandnetzung und einem leichteren Haftenbleiben von Kristallen an der Wand der Ureteren die dann zu Steinkernen werden konnen

BENECKE u ULTZMANN nehmen an daß die meisten Harnsauresteine auf diese letztere Weise entstehen ASCHOFF u KLEINSCHMIDT (Z) bezeichnen das als primare Steinbildung im Gegensatz zur sekundaren bei der pathologische Harnbestandteile wie Fibringerinnsel Blutcoagula großere Mengen desquamierter Schleimhautepithelien Bakterien Fremdkorper usw also fremde Oberflachen den Anstoß zur Steinbildung geben Nur im letzteren Falle zeigen die Steine Strukturen Wie diese im einzelnen zustande kommen und warum sie fur einzelne Steinarten eine charakteristische Anordnung haben ist noch weitgehend ungeklart *Die Schalenbildung konnen wir zur Not noch verstehen da der Harn die* primare Kolloidfallung dauernd benetzt und auf dieser aus ubersattigter Losung *ausfallende Salze zur Abscheidung bringt*

Auf einer solchen Schicht kann dann eine neue Kolloidausflockung erfolgen die *ihrerseits wieder zum Kern neuer Salzablagerungen fuhrt* ein Vorgang der sich fast beliebig oft wiederholen kann und die manchmal enormen Steingroßen mit einer *großen Menge* von Schichten verstandlich macht Schwieriger zu deuten ist die oft vorhandene Radiarstreifung LICHTWITZ (Z) fuhrte sie auf das Durchdringen der Schichten mit dem kristallisierenden Steinbildner zuruck Diese Annahme macht es aber schwer verstandlich warum nicht jede Schicht ihre eigene radiare Anordnung hat sondern die Zeichnung geradlinig durch den ganzen Stein geht Offen bleiben muß vorlaufig auch noch die Frage an welcher Stelle des Mechanismus der Steingenese der Erbfaktor zur Auswirkung kommt

Das Wachstum der Steine kann ziemlich rasch vor sich gehen wovon man sich durch periodische Rontgenaufnahmen uberzeugen kann Naturlich brauchen sehr große Steine auch lange Entwicklungszeiten die sich als Minimalwerte z B *fur* Uratsteine annahernd berechnen lassen

In die Pathogenese der Harnsteinbildung brachten *Versuche mit vitaminloser Kost* bei Tieren einen neuen Gesichtspunkt OSBORNE u MENDEL LEERSUM GASPAYAN u OWTSCHININIKON (*Lit bei* SUTER Z, S 1970) fanden bei Ratten die Vitamin A frei ernahrt wurden in 10—20% der Falle als Zufallsbefund Steine in *Niere und Blase die aus phosphorsaurem* und oxalsaurem Kalk bestanden Diese alten Angaben konnte neuerdings (1956) K BERNHARD in seinen ausgedehnten Rattenversuchen nicht bestatigen ebensowenig neuere von HIGGENS der bei Ratten mit 250 tagiger Vitamin A Mangeldiat in 95% der Falle Harnsteine und in 42% Nierensteine fand Die Frage muß also vorlaufig offen bleiben Tatsachlich ist es schwer moglich den Mechanismus der Steinbildung in diesen *Fallen befriedigend* klarzulegen Ob diese Versuche fur die Pathogenese der menschlichen Harnsteine irgend eine Bedeutung haben scheint mir *fraglich da die* Tierexperimente unter Bedingungen angestellt wurden wie sie beim Menschen wohl nur selten oder nie gegeben sind

Immerhin scheint es sicher daß in Ländern mit sehr Vitamin A armer Ernahrung wie z B in China Nieren und Blasensteine selbst bei jungen Menschen relativ haufig sind (vgl STEPP KUHNAU SCHRODER) Es wird das wie bei Tieren *auf die große Neigung dieser Kranken zu Epithelabschilferungen und Verhornungs*erscheinungen der harnableitenden Wege zuruckgefuhrt Von amerikanischer Seite ist sogar auf Grund von Rontgenuntersuchungen behauptet worden daß Zufuhr *großer Mengen von Vitamin A Niersteine zur Verkleinerung bringen kann*

Neuerdings ist von verschiedenen Seiten auch dem vegetativen Nervensystem bei der Entstehung der Harnsteine eine besondere Bedeutung zugeschrieben worden BOSHAMER *sprach von einer erhohten Erregbarkeit des autonomen Systems* infolge des hoheren Lebenstempos Nach HILLENBRAND u ROESNER sowie KOCH soll es teils durch Reizung vegetativer Zentren teils durch allergische Vorgange *zu krisenhaften Durchblutungsstorungen in der Niere kommen die zu einer vermehrten Ausscheidung von Eiweißkolloiden in die* BAUMANNsche Kapsel mit Bildung von Kolloidkorperchen fuhren sollen aus denen sich Spharolithen und *schließlich Mikrolithen bilden Es braucht wohl nicht betont zu werden daß es* sich bei diesen Vorstellungen vorlaufig nur um Arbeitshypothesen handelt die erst genugend experimentell oder pathologisch anatomisch gestutzt werden mussen

Sicher spielt wie vor allem E SHORR u A C CARTER *betont haben eine* Dyskolloidie besonders bei der wiederholten Harnsteinbildung eine große Rolle dafur sprechen vor allem neueste Untersuchungen von A J BUTT u Mitarb

Sie fanden zufallig daß ein t uber sedimentreicher Harn durch Zusatz des Fermentes Hyaluronidase geklart werden kann und daß Injektionen dieses Fermentes bei Steinkranken nicht nur die Bildung neuer Kristalle in den Harnwegen zu verhindern *sondern bereits schon vorhandene aufzulosen vermogen* Die amerikanischen Autoren haben auf diesen Beobachtungen eine Hyaluronidasetherapie der Steine aufgebaut und mit dieser Schutzbehandlung in 19 von 24 Patienten die immer wieder neue Nierensteine bekamen gute Erfolge erzielt W GEINITZ gibt neuerdings an daß Patien die auf Steinkost gesetzt waren nach Verfutterung von dem Terpenpraparat Rowatin der Firma Rowa Wagner in Koln Nippes in 36% der Falle vollig in weiteren 16% fast vollig (nur ein oder ganz wenig Steine) steinfrei blieben

Auf die Klinik und Therapie der Nephrolithiasis soll hier nicht eingegangen werden Es sei diesbezuglich auf die entsprechenden Kapitel der Hand und Lehrbucher der Urologie [vgl z B VOELCKER u WILDBOLZ (Z) und der inneren Medizin [vor allem SUTER (Z)] verwiesen

3 Die Calcinosis

Zu den Sediment bzw Steindiathesen im weiteren Sinne gehort auch die Calcinosis

Es handelt sich dabei um Kalkablagerungen außerhalb der Harnwege vor allem im Unterhautzellgewebe und in der Nachbarschaft der Gelenke Kalk ist der Totengraber der sich fast uberall da einstellt wo lebendiges Korpergewebe zugrunde geht ohne daß es zu schweren Abcedierungen kommt Schulbeispiele sind die tuberkulosen Erkrankungen vor allem der Drusen die Arteriosklerose die Phlebolithen und manche Tumoren (Osteome verkalkte Lipome Fibrome Epitheliome und Cysten) Über das Zustandekommen im einzelnen wissen wir noch wenig sicher spielt hier aber die schwere Loslichkeit der Kalksalze ebenso wie in den Harnwegen eine große Rolle

Von einer echten Calcinosis spricht man aber in der Regel nur dann wenn es sich nicht um die genannten typischen Kalkablagerungsstatten und Ursachen handelt sondern um ortsfremde Niederschlage in Bindegewebe Sehnen und Gelenkkapseln Der Kalk ist dabei stets an Phosphor und Kohlensaure gebunden (CaO P_2O_5 CO_2) und zwar im gleichen Verhaltnis wie in Knochen und Nekrosen so daß es sich

wahrscheinlich um die *gleiche chemische Substanz handelt* Die Calcinose tritt in 2 Formen auf 1 circumscript und 2 universell Die zweite Form erscheint oberflächlich gesehen als *eine Steigerung der ersteren* ist aber genetisch vielleicht doch eine Sonderform

Bei der Calcinosis circumscripta ist die Kalkablagerung auf einen oder wenige Knoten in einem kleinen Korperabschnitte etwa einen Finger beschrankt TEISSIER u WEBER *scheinen zuerst das Krankheitsbild gesehen* zu haben (Lit bei VERSÉ) Die ersten genaueren Beobachtungen *ruhren* von franzosischen Klinikern her (*LENON u DUFOUR MILIAN (1899)* PROFICHET (1900) u a [Lit bei ACHARD (Z)] Sie betrafen multiple Kalkablagerungen *im* Unterhautzellgewebe *meist wurden sie als* Sonderform *der Neurofibromatose* von PECKLINGHAUSEN angesehen oft bestanden Kombinationen mit Sklerodermie seltener mit RAYNAUDscher Krankheit *In Deutschland scheint* MAGNUS LEVI zuerst auf letztere aufmerksam gemacht zu haben Von weiteren deutschen Autoren seien genannt KRAUSE u TREIPE VON GAZA u MARCHAND *OEHME VERSÉ Pathologisch* anatomisch ist die Krankheit vor allem von VERSÉ u M B SCHMIDT studiert worden

In *manchen Fallen* entstehen nach Aussehen und Anordnung in der Nahe der Gelenke besonders der Finger und *Zehen Bilder die an* echte Tophi erinnern und daher von M B SCHMIDT sehr zutreffend als Kalkgicht bezeichnet worden sind Sie konnen auch ulcerieren und Krumel entleeren Beziehungen *zur echten* Gicht liegen dabei hochstens nur insofern vor als Harnsaure und Kalk die gleichen Gewebe fur die Ablagerung bevorzugen Genetisch sind es selbstverstandlich vollig getrennte Veranderungen Aus spateren Jahren stammen kasuistische Mitteilungen von ROSENOW HENRICHSEN u B LEWY (Lit bei B LEWY)

Ist schon die Calcinosis circumscripta in ausgepragter Form ein relativ seltenes Leiden so gilt das erst recht von der *Calcinosis universalis* LEBEL PANDLOV u MADSEN *(Z)* konnten in der *Weltliteratur von 1877—1947* nur *80 Falle auffinden* MORAN gibt 100 an Außer den skandinavischen Fallen kommen aus den letzten Jahren noch etwa 6 weitere von MORAN (Z) (2 Falle) MEDVEI PETERS *u Mitarb* VOGT und 1 von PENNER der gesondert besprochen werden muß hinzu In der *Regel* sind *kleine* sonst gesunde Kinder und *Jugendliche betroffen* In den meisten Fallen liegt eine erbliche Belastung vor

In dem Falle von RENNER handelte es sich um einen 54jahr Mann der von 1915—1936 am ganzen Korper fortlaufend eigenartige absceßartige Bildungen aufwies, aus denen sich nach Eroffnung krumelig breiige trockene Massen entleerten Seit *1940 diffuse teigige* Schwellung an Gesicht, Thorax und Beinen Die Probeexcision ergab Nekrosen mit Kalkeinlagerungen im Binde und Fettgewebe In der Muskulatur fanden sich geringe chronische Entzundungen sowie Nekrosen der Blutkalkgehalt erwies sich als normal Die Atiologie ließ sich nicht klaren

Auch bei der *Calcinosis universalis* handelt es sich *lediglich um* Ablagerungen im kollagenen Gewebe aber bei dessen großer Verbreitung im Korper *konnen schwere* Organbeeintrachtigungen entstehen Auch Muskelnekrosen *sind beschrieben* (PENNER) Bevorzugt bleibt auch hier die Haut und die Nachbarschaft der Gelenke Bei reichlicher Anhaufung der Ablagerungen ist die Ernahrung der Haut schwer gestort es kommt zu Geschwurbildungen und Entleerung krumeliger Kalkmassen

Einen sehr charakteristischen Fall *aus* der SCHLOSSMANNschen u THANNHAUSERschen Klinik hat FRIEDLANDER beschrieben und hinsichtlich eines Stoffwechsels untersucht

Die ausgedehnten sekundaren Entzundungen und Abcedierungen bedingen naturlich *erhebliche Gefahren zumal* fur den wachsenden Organismus

Das *Wesen* dieser ebenso merkwurdigen wie seltenen Erkrankung ist noch *vollig ungeklart Die eindrucksvollen* Ablagerungen legten den Gedanken einer primaren Kalkstoffwechselstorung nahe und manche Autoren vor allem VERSÉ

haben dieser Hypothese auch das Wort geredet Aber sicher faßbar im Stoffwechselversuch war eine solche Störung jedenfalls in dem sehr genau untersuchten Falle von FRIEDLÄNDER nicht Amerikanische Autoren behaupten allerdings daß manchmal geringe Retentionen von Ca u P vorliegen (CANTOROW u POTHSTEIN u ihre Mitarb) Der Ca Gehalt des Blutes ist normal (LENNER) ebenso Phosphor und Phosphatasegehalt (CANTOROW) Daß das kollagene Gewebe dieser Kranken in vermehrtem Maße die Tendenz zur Kalkretention und Niederschlagsbildung hat kann natürlich nicht bestritten werden Ob das im Gesamtkalk und Phosphorgehalt des Organismus zum Ausdruck kommt bleibt eine offene Frage Nach den Untersuchungen VERSÉs scheint der Kalkeinlagerung stets eine Gewebsschädigung vorauszugehen Mit Recht nimmt daher VERSÉ eine primäre Systemerkrankung des Bindegewebsapparates an Bei den Kalkeinlagerungen der Calcinosis universalis würde es sich dann im Prinzip wenn auch in wesentlich gesteigertem Maße um die gleichen Vorgänge wie bei den gewöhnlichen Verkalkungsprozessen an Drüsen Gefäßen Tumoren usw handeln

Unklar bleibt bei VERSÉs Theorie die Ursache der Bindegewebsschädigung Eine Noxe hat sich dafür nicht finden lassen Natürlich besteht bei dem sehr frühzeitigen Auftreten der Krankheit die Möglichkeit daß die Kranken von Geburt an ein minderwertiges Bindegewebe besitzen

Vor allem wäre dann daran zu denken wenn eine erbliche Belastung für die Krankheit sich nachweisen ließe

THANNHAUSER (Z) denkt vor allem wegen der oft allerdings nicht immer gleichzeitig vorhandenen Sklerodermie an endokrine Störungen besonders von seiten der Schilddrüse Aber nachgewiesen sind sie bisher noch nie und selbst bei der Sklerodermie sind sie vorläufig noch problematisch Das gleiche gilt auch für die seltenere gleichzeitige RAYNAUDsche Erkrankung

Eine sehr merkwürdige außerordentlich seltene Sonderform der Calcinosis universalis ist die Kombination mit Lipoidose die *Lipoido Calcinosis oder Lipoidkalkgicht* (Lipocalcinogranulomatosis) TEUTSCHLANDER hat dieser Kombinationskrankheit auf Grund eines eigenen sehr ausführlichen Sektionsbefundes (1947) eine eingehende Studie gewidmet (hier auch die ältere Literatur) Die anatomische Diagnose seines Falles lautete Lipocalcinogranulomatose zahlreicher Schleimbeutel Ostitis fibrosa generalisata besonders des Schädeldaches Verkalkungen ohne Lipogranulombildung fanden sich in Nieren Ovarien Mamma Kehlkopfknorpel und an zahlreichen anderen Stellen Ein Epithelkörperchen war hypertrophisch und verkalkt Beide Nebennierenrinden waren hypertrophisch Todesursache war eine akute Pancreatitis und Schrumpfniere mit Uraemie Die Kalkablagerungen bestanden wie gewöhnlich aus kohlensaurem und phosphorsaurem Kalk Die Lipoidgranulomatotischen Herde enthielten viel Cholesterin Auch im Blute waren die Cholesterinester stark vermehrt (300 mg % Ester 84 mg % freies Cholesterin) Die wichtige Frage nach den zeitlichen Zusammenhängen zwischen Calcinose und Lipoidose wurde in dem Sinne beantwortet daß die erstere wahrscheinlich der Primärvorgang ist und daß erst sekundär sich die Granulome entwickelten welche die Aufgabe haben die Zerfallsprodukte des dystrophisch verkalkten Gewebes zu beseitigen Bemerkenswert war daß der Kalk nicht im normalen Gewebe lag und daß im Gegensatz zu der unkomplizierten Calcinose beim Muskel die Verkalkung nicht im Bindegewebe der Muskulatur sondern im Parenchym begann Hier fanden sich an einzelnen Stellen auch lipoidgranulomatotische Herde die größere Tumoren bildeten und zentral zerfallen waren TEUTSCHLANDER nimmt eine primäre Stoffwechselstörung an und vermutet daß die schließlich zum Tode führende Nierenschrumpfung ebenso wie die Calcinose nicht Ursache sondern ein Symptom der osteodystrophischen Kalkausschwemmung

ist Die Frage ob die hypertrophische Parathyreoidea in dem sehr kompli-zierten Krankheitsbilde eine Rolle spielt oder ob andere Faktoren die Calcinose ausgelöst haben wurde offen gelassen Die Rätsel welche schon die unkomplizierte Calcinose aufgibt vervielfachen sich erst recht bei der Lipocalcinogranulomatose die allergrößte Rarität ist

Eine *Therapie* in leichten Fällen von Calcinosis ist überflüssig Sollten Tophi durch Druck auf benachbarte sensible Nerven Schmerzen machen so müssen sie operativ entfernt werden Bei Calcinosis ist eine kalkarme Kost anzuraten aber sie kommt meist zu spät und vermag nicht einmal sicher die Bildung von neuen Konkrementen zu verhindern Der Kalkspiegel des Blutes läßt sich nicht auf 0 herabdrücken und sobald Kalk kreist bemächtigt sich seiner das kalkgierige Bindegewebe

Zur Mobilisierung des Calciums im Gewebe ist eine ketogene Diät mit Ammoniumchlorid Gelamon saurem Natriumphosphat und Nebenschilddrüsenhormon versucht worden

Klare Erfolge wurden damit aber nicht erzielt

Literatur

Allgemeines über Harnsteine und Harnsteinbildung

Neuere zusammenfassende Darstellungen

KLEINSCHMIDT O Die Harnsteine Berlin 1911

LICHTWITZ L Prinzipien der Konkrementbildung in Hdb der norm u pathol Physiol 4 592 (1929) — Hbd d inn Med 2 Aufl 6/I 975 (1936) — LICHTWITZ L u K G STERN Grundlagen der Konkrementbildung Kolloidlehre Dresden Steinkopff 1939

NAGANO W Atlas der Harnsteine Leipzig — Wien 1955

SUTER F Die ein und beidseitig auftretenden Nierenerkrankungen (sogenannte chirurgische Nierenaffectionen) in Hdb d inn Mediz 4 Aufl Bd IV (1951) — SCHADE H Konkremente Kolloidbeihefte 46 J 9—12 (1937) — SCHULTHEIS TH Sonderheft d Ges f Urol Verh S 86 (1949) Z Urol (1950)

THANNHAUSER S J Lehrbuch des Stoffwechsels und der Stoffwechselkrankheiten S 653 München Bergmann 1929

UMBER F Ernährung und Stoffwechselkrankheiten 3 Aufl Berlin Wien Urban & Schwarzenberg 1925

VOLCKER F u H WILDHOLZ Hdb der Urologie IV/1 Berlin Springer 1927

Einzelarbeiten

ASCHOFF L Erg Pathol 561 (1904)

BENECKE zit bei W EBSTEIN (Z) — BERNHARD K Dtsch med J 1956 438 —

BIBBUS B Wiener Beitr z Urologie 3 (1948) — BOISSIER, J Ann biol chim 10 523 (1952) —

BOSHAMER K Med Welt 1941 1277 — BUTT A J and others J Amer Med Assoc 150 1096 (1952) — BUTT A J and others New Engl J Med 246 604 (1952) — BUTT A J and others Science (Lancaster Pa) 115 308 (1952) — BUTT A J and others J of Urol 6 450 (1952)

EBSTEIN W Die Natur und Behandlung der Harnsteine Wiesbaden Bergmann 1884

GEINITZ W Münch med Wschr 1956 895

HAMMARSTEN G Calciumoxalat als Steinbildner in den Harnwegen Lund 1938 —

HANHART E Erbpathologie des Stoffwechsels in Hdb d Erbpathol Bd IV/2 (1940) —

HIGGINS C C J Amer Med Assoc 104 1296 (1935) — HILLENBRAND H J u J POESNER Z Urol 609 (1955) — HIRSCH A Hdb d historisch geographischen Pathologie 3 Stuttgart 1886

KOCH F E Z Urol Sonderheft 110 (1950) — KOCH F E Med Welt 1951 8 6

LICHTWITZ L Die Bildung der Harn und Gallensteine Berlin Springer 1914

MECKEL VON HEMSBACH Mikrogeologie Berlin 1856 — MORITZ F Verh d. 14 D Congr f inn Med (1896)

SHORR E and A C CARTER J Amer Med Assoc 144 1549 (1950) — STEPP W J KUHNAU H u SCHRODER Die Vitamine und ihre klinische Anwendung 6 Aufl 30 Stuttgart Enke 1944

ULTZMANN Die Harnkonkretionen Wien 1882

Die Calcinosis

Zusammenfassende Darstellungen

ACHARD CH Troubles des échan es nutritifs Som 1 41° Paris Masson 19 6
CANTOROW A Calcinoses in Diseases of metabolim ed by G G DUNCAN ° ed p °4 9 Philadelphia and Lond n Saunders 194
LEBEL PA DLO and MAD ON Calcinosi Acta med scand (Stockh) 1 ,3 (194)
MORAN E T Calcinos s Peview of literatur and report of cases South Med J 40 801 (194)
THANNHAUSER S J Kalkgicht und Calcinosis universali. Lehrbuch des Stoffwechsels und der St ffwechselkrankh ten S 603 Mun h n Bergmann 19'9

Einzelarbeiten

CANTOROW A H L STE VAPT and E L HOUSEL Endocrinology (Spr ngfield Ill) ° 13 (1938)
FRIEDLÄNDER J Dtsch Arch klin Med 16° 10 (1930)
GAZA v n MARCHAND Munch med Ws hr 1910 10°
HENRICHSEN z t be B LE Y
KRAUSE u TREPPE z t be S J THANNHAUSER (Z)
LEWY B Med Klin 1930 6
MAGNUS LEVY A Mun h med Wschr 1914 68, MEDVEI V C Lancet 194, 08 — MILAN Thèse de Paris (1899)
OEHME C Dts h Arch klin Med 106 °56 (191)
PETERS J H I H HOR and L GREEMAN Ann Int Med , 138 (19 0) — PROFICHET Thèse de Pras (1900)
RENNER W Ärztl Wschr 1949 14 POSE OW z t be B LEVY — ROTHSTEIN J L and S WELT Amer J D Childr 368 (1936)
SCHMIDT M B Dtsch med W chr 1913 9
TEUTSCHLAE DER O Zeglers Be tr 110 40 (1949)
VERSÉ Zeglers Be tr ø3 1 (191) VOGT A Fortschr Rontgenstr 1 98 (1949)

Nachtrag der Literatur von Seite 60 — 6

Spezielle Pathologie des Stoffwechsels beim menschlichen Diabetes

Zusammenfassende Darstellungen (Z_{II})

DU BOIS E F Basal metabolism in h alth and disease 3 Aufl Philadelph a Lea a Feb er 19 6
GRAFE E Patholo he Pl s olo e de Gesamtstoff und Kraftwechsel be d r Er nahrung des Men l en Mun h n J F Bergmann 13 3
JOSLIN E P The metabol m in d bete Carn g e Instr Publ 19 3 3°3
LEDEBUR J Frh Das Pankreas In OPPENHEIMERs Handbu h der B ochem e 2 A fl Erg Bd 3 S 3 1936 LUSK G The el ments of sc en e of nutr t on 4 Aufl Ph ladelph a u London W B Saunders Company 19 8
MACLEOD Kohlenh dra toffwe hsel und In ulin Berlin Sprin er 19 7 Der Brennstoff des Lebens Erg Ph v ol 3 408 (1930)
SOSKIN and LEVINE Carbol d ate metabol sm Ch ago Un v of Ch cago Press 1946 (Z)
TROPP C Pathoph olo e des men ch l n Diabetes In E GRAFE u C TROPP D r Diabetes melli us d eses Handbu hes 3 Aufl Bd VI S 46 1944

Fern r se auf d e S 601 auf efuhrten monograph chen Darstellun en (Z_I) des Ges mt geb etes verwiesen.

Einzelarbeiten

Der Gesamtumsatz

ALLEN STILL A and FITZ To al dietary result on in the treatment of d abetes Monogr Rockef ller In t 1919 No 11
BE ED CT F G and F P JOSLIN M tabol m n diabetes Carne Instn Publ 13 (1910) 1 6 (191
I NDERLEN E Arch exper Path u Pharmakol 139 °0 (19 °
FALTA W P GROTE u P STAEHELIN Hofm Be tr 10 199 (1907) — FISHER P and J J KLEINERMAN Totaloxygen consumpt on and metabol c rate of pat ents in d abetes ac dos s J Clin Invest 31 1 6 (195)

GEISSLER W Bedeutung des Gaswechsels für die Beurteilung leichter und mittelschwerer Diabetiker Dtsch Z Verdgs u w Krkh 12 224 (1952) — GEPHART AUB DUBOIS and LUSK Arch Int Med 19 908 (1917) — GRAFE E u H SALOMON Über den Einfluß der Muskelarbeit auf die Intensität der Zuckerverbrennung beim Diabetiker Dtsch Arch klin Med 139 369 (19..)

HÉDON L Arch internat Physiol 29 175 (192.)

KNICK B Zuckerelimination bei Diabetikern mit hoher Nierenschwelle Gaswechseluntersuchungen bei aglykosurischem Diabetes mellitus Ärztl Forsch 4 211 (1950)

PETTENKOFER M u C VOIT Stoffwechseluntersuchungen bei Diabetes mellitus Z Biol 3 380 (1867)

RICHARDSON and LEVINE J of biol Chem 66 161 (1925) — RICHARDSON and MASON J of Biol Chem 57 58. (1923)

Der Eiweißumsatz

BAILEY C C The alloxan diabetes in The treatment of diabetes mellitus von JOSLIN u Mitarb 8 Aufl (Z) S 178 1946

FADERLEY E Arch exper Path u Pharmakol 139 20 (1929)

FALTA W R GROTE u R STAEHELI Hofm Beitr 10 199 (1907)

GEYLIN and DUBOIS J Amer Med Assoc 66 1532 (1916)

LAUTER O u JENKE Über den Eiweißstoffwechsel bei verschiedenen Krankheiten Dtsch Arch klin Med 146 323 (1925)

MOHNIKE G u H RICHTER Z klin Med 151 467 (19.4) — MÜTING D Klin Wschr 19 85

RICHARDSON and LEVINE J of Biol Chem 66 161 (1925) — RICHARDSON and MASON J of Biol Chem 57 587 (1923)

Das Verhalten des Kohlenhydratstoffwechsels

APPEL W Zur Kritik der Funktionsprüfungen Dtsch Arch klin Med 196 710 (1950)

BERNSTEIN BOLAFFIO u WESTENRYK Z klin Med 66 378 (1908) — BEST C H and N B TAYLOR The physiological basis of medical practice S 451 Baltimore Williams Wilkins Company 1945 — BROSAMLEN Über Adrenalinhyperglykämie Dtsch Arch klin Med 139 209 (1921) — BÜRGER M Arch exper Path u Pharmakol 8 2 3 (1930) — BÜRGER M u KRAMER Klin Wschr 1928 743

CAMPBELL OSGOOD and HASKINS Arch Int Med 50 952 (193.) — CURSCHMANN H Zur vergleichenden Physiologie und Pathophysiologie der Seeklimafaktoren Dtsch med Rdsch 3 Nr 25 (1949)

DISSEN zit bei GRAFE TROPP Der Diabetes mellitus Dieses Handbuch 3 Aufl Bd VII S 43. — Inaug Diss Würzburg 1943 — DYE and CHIDSEY Amer J Physiol 127 45 (1939)

EXTON and ROSE Amer J Clin Path 4 381 (1934)

FABER K u A NORGAARD Acta med scand (Stockh) 54 289 (1921) — FRANK E u NOTHMANN Münch med Wschr 1920 1433 — FREY E u J FREY Die Funktionen der gesunden und kranken Niere Berlin Göttingen Heidelberg Springer 1950

GABBE E Biochem Z 187 57 (1927) — GRAFE E u CH G L WOLF Beiträge zur Pathologie und Therapie der schwersten Diabetesfälle Dtsch Arch klin Med 109 200 (191.) — GRAFE F u H SALOMON Über den Einfluß der Muskelarbeit auf die Intensität der Zuckerverbrennung beim Diabetiker Dtsch Arch klin Med 139 369 (19..) — GRAFE E u SORGENFREY Über das Verhalten des wahren Blutzuckers bei Gesunden und Kranken Dtsch Arch klin Med 14. 294 (1924) — GRAFE F u F MEYTHALER Beitrag zur Kenntnis der Regulation der Insulinproduktion Arch exper Path u Pharmakol 12. 181 (19.7) 131 80 (1928) — GRAY Arch Int Med 31 241 (1923)

HAMMAN and HIRSCHMAN Bull Hopkins Hosp 30 306 (1919) — HIMSWORTH Lancet 1936 127 — HOFSCH Klin Wschr 1934 13 — HOFMEISTER F Z physiol Chem 1 101 (1877)

IDE TH Z exper Med 24 166 (1921)

KLOTZBÜCHER Altersf 4 354 (1944)

LANGNER jr P H M J ROMANSKY and E D PORIN The fallacy of the Exton Rose glucose tolerance test Amer J Med Sci 21. 460 (1948) — LAWRENCE P W Brit Med J 1934 377 — LINK R P A study of the effect of repeated intraperitoneal injections of glucose in pigs Amer J Vet Res 14 150 (1953) P f Diabetes 3 1 0 (1954) — LUKENS F D H and F C DOHAN Endocrinology 30 1.. (1942) — LUKENS DOHAN and WOLCOTT Endocrinology 32 475 (1943)

MALMROS H Acta scand Suppl . (1928) — MARBLE and SMITH J Amer Med Assoc 106 24 (1936) — MARCKS H I and I A YOUNG J of Endocrin 1 4 0 (19.9) — MASON and TURNER Amer J Dis Childr 50 359 (1935) — MATTHEWS M W T L MAGATH and

J BERKSON J Amer Med Assoc 113 1531 (1939) MENDEL B and P L HOOGLAND P ...d determ nation of blood su ar ... met od Lan e 1950 1... — MOHNIKE G Über den STAUB TRAUGOTTschen Versuch Z nn Med ... 409 (1947) — MOSENTHAL Quart Bull Northwest Un v Med Scool 20 93 (1946)
NEDWED N u H VETTER E n Fall von Coma d abet cum mit extrem hohen Blutzucker werten W en klin Wschr 1950 8 NIELSEN L On the mechan sm of glycosur a I Acta med scand (Sto kh) 130 19 (1948)
POLLAK Arch exper Path u Pharmakol 61 149 (1909) — PUTTER A Dre drusen theor e der Harnbere tung Berl n Sprin e 19 6
RADOSLAV W en Arch inn Med 8 395 (19 4)
SCHREIER K D e an eboren n Stoffwechselanomal en des Men hen Klin Wschr 1953 47 — SEEGEN Zbl med W ss 1884 6 SOSKIN S Amer J Phys ol 113 1?4 114 110 (193) — SOSKIN a d LEVINE Am J Ph s ol 1 0 (1937) Zusammenfassu g n Phys o lo c Rev 1 (1941) STAUB H B ochem Z 118 93 (19 1) — D kuss onsvortrag zum Thema D abetes Verh Ge Verdauun u Stoffw krkh Wien 1937 STEPP W Über e n e den Blutzucker betreffende Frag n L hte neuerer Forschungsergebn s e Erg Phys ol 0 108 (19 ?) STRAUSS H D h med Wschr 1901 Nr 44 45
THALHAMMER O u W GRESSEL Zur Fr ge von W tterungseinflussen auf den D abetes mell tus W en kl n W chr 1949 ?4? — TRAUGOTT Kl n Wschr 19 89 — TROPP C u W STOYE Polaro raph s he E we Buntersuchungen Z phy Chem 2 0 80 (194)

D r Fettstoffue hs l und d A idose nd d Pathophy olog e des Coma diabet cum

B OOR Biochem try of the fatty a I New York Pe nh 1943 — BOYD J of B ol Chem 101 3?3 (1933) — BURGER M E nfuhrung n d e patholo sche Phys olog e 4 Aufl Stutt art Georg Th eme 19 3
CRASSOUSIS M Be trage zur Pathophys o o e des Fettstoffwech els be d r Fettsucht Dt h Z Verdhgs usw Krk 3 91 (194 — CULLEN and JONAS J of B ol Chem 5 541 (19 3)
DODDS and ROBERTSON Lancet 1930 641
ENDRESS Dt ch Arch klin Med 146 51 (19 5
FENZ Kl n W chr 193? 46 — FISHER P The role of the ketone bod es n the et ology of diabet c coma Amer Med Sc ? 384 (1951) FRU ONI u MARCHETTI Berl kl n Wschr 1908 1844
HALDANE and PRIESTLEY J of Ph ol 3 ? (190 — HALDANE and POULTON J of Phys ol 37 390 (1908) — HARPUDER u FRESEN Z exper M d 41 768 (19) HASSELBALCH B o hem Z 4 403 191?)
KLEMPERER Dts h med W h 1910 3 3 — KUGELMANN Klin Ws hr 1930 1553
LAUERSEN Kl n Ws hr 193 1187 LICHTWITZ L Kl I e Chem Aufl Be lin Spr nger 1930
MAGNUS LEVY A Z klin M d 56 83 190) 60 18 (1906) — MEDAK u PRIBRAM z t nach BURGER (Z)
PFLUGER E z t be ROSENFELD — POULSON St d es on the ketos s in diabetes mell tus Copenhagen Steno Memor al Ho p t I 1941
ROSENFELD G F ttb ldung Erg Phys ol 1 1 Abt 651 (190)
SCHOENKENBECHER A Z kl n Med 134 3 (1938) — SLYKE D VAN J of B ol Chem 5 495 (19) SPERRY J of B ol Chem 117 391 (1937) — STENBORN Versu he zur Behandl ng der d ab t schen Ketonam Kl n Wschr 1953 633 — STETTEN W DE and G E LOXER J of B ol Chem 155 31 37 (1944)
THANNHAUSER S J Kla s fiz rung der xanthomato en Erkrankungen Ärztl Forsch 2 35 (1948) — L p do es D eases of the cellular l q d metabol m ? Aufl New York Oxford Un vers ty Press 1950 — FROF C Phathophys olog e d men chl hen D abe es D ese Handbu h 3 Aufl Bd IV S 46 1944
ULLMANN U M d Welt Nr 3 (19 8)
ZELLER Arch f Phys ol 1914 13

Anhang

Voraussagetabellen für die Berechnung des normalen Grundumsatzes des Menschen nach Harris-Benedict, Carnegie Institution Washington, Publ. 2[illegible], 2[illegible]3 ff. (1919). Abgedruckt bei [illegible] Grafe, Die pathologische Physiologie des Gesamtstoff- und Kraftwechsels bei der Ernährung des Menschen, S. 846 ff. München: J. F. Bergmann (193[illegible]).

Erläuterungen

Die Tabellen gelten für den Grundumsatz bei Erwachsenen im Alter von 21—[illegible]0 Jahren mit Gewichten von 25—124 kg und Körperlängen von 151—200 cm. Die Tabellen I und II geben die Daten für Männer, die Tabellen III und IV diejenigen für Frauen.

Bei bekanntem Geschlecht, Alter, Körpergewicht und Länge geschieht die Berechnung der durchschnittlichen normalen Calorienproduktion in der Weise, daß die dem Körpergewicht entsprechende Zahl (vgl. Tabelle I für Männer, Tabelle III für Frauen) jeweils addiert wird zu dem Faktor für Alter und Körperlänge (Tabelle II für Männer, Tabelle IV für Frauen).

Tabelle I

Voraussagtabelle für den normalen Grundumsatz des Mannes
Faktor für das Körpergewicht

kg	0,00	0,01	0,02	0,03	0,04	0,05	0,06	0,07	0,08	0,09
25	410	412	413	414	416	417	419	420	421	423
26	424	425	427	428	430	431	432	434	435	436
27	438	439	441	442	443	445	446	[illegible]	449	450
28	452	453	454	456	457	458	460	461	463	464
29	465	467	468	469	471	472	474	475	476	478
30	479	480	482	483	485	486	487	489	490	491
31	493	494	496	497	499	500	501	502	504	505
32	507	508	[illegible]	511	512	513	515	516	518	519
33	520	522	523	524	526	527	529	530	531	533
34	534	535	537	538	540	541	542	544	545	546
35	548	549	551	552	553	555	556	557	559	560
36	562	563	564	566	567	568	570	571	573	574
37	575	577	578	579	581	582	584	585	586	588
38	589	590	592	593	[illegible]	596	597	599	600	601
39	603	604	606	607	608	610	611	612	614	615
40	617	618	619	621	622	623	625	626	628	629
41	630	632	633	634	636	637	639	640	641	643
42	644	645	647	648	650	651	652	654	655	656
43	658	659	661	662	663	665	666	667	669	670
44	672	673	674	676	677	678	680	681	683	684
45	685	687	688	689	691	692	694	695	696	698
46	699	700	702	703	705	706	[illegible]	709	710	[illegible]
47	713	714	716	717	718	720	721	722	724	725
48	727	[illegible]	729	731	732	733	735	[illegible]	[illegible]	[illegible]
49	740	742	743	744	746	747	749	750	751	753
50	754	755	757	758	760	761	762	764	765	[illegible]
51	768	769	771	772	773	775	776	777	779	780
52	[illegible]	783	784	786	[illegible]	788	790	791	793	794
53	795	797	798	799	801	802	804	805	806	808
54	809	810	812	813	815	816	817	819	820	821
55	823	824	826	827	828	830	831	832	834	835
56	837	838	839	841	842	843	845	846	848	849
57	850	852	853	854	856	857	859	860	861	863
58	864	865	867	868	870	871	872	874	875	876
59	878	879	881	882	883	885	886	887	889	890
60	892	893	894	896	897	898	900	901	903	904
61	905	907	908	909	911	912	914	915	916	918
62	919	920	922	923	925	926	927	929	930	931
63	933	934	936	937	938	940	941	942	944	945

Tabelle I (Fortsetzung)

	00	01	0	03	04	05	06	07	08	09
64	94	948	949	951	95	953	955	9 6	9 8	959
65	960	962	963	964	966	967	969	9 0	971	973
66	974	9 5	977	978	980	981	98	984	985	986
67	988	989	991	992	995	99	996	99	999	1000
68	100	1003	1004	1006	1007	1008	1010	1011	1013	1014
69	1015	101	1018	1019	10 1	10	10 4	10 5	10 6	10 8
0	10 9	1030	1032	103	1035	1036	1037	1039	1040	1041
71	1043	1044	1046	1047	1048	1050	1051	105	1054	10 5
7	1057	10 8	10 9	1061	106	1063	1065	1066	1068	1069
73	10 0	10	10 3	1074	10 6	10	10 9	1080	1081	1083
74	1084	108	1087	1088	1090	1091	1092	1094	1095	1096
75	1098	1099	1101	1102	1103	1105	1106	1107	1109	1110
76	*111*	*1113*	*1114*	*1116*	*1117*	*1118*	*11 0*	*11 1*	*1123*	*1124*
	1125	1127	11 8	11 9	1131	1132	1134	113	1136	1138
8	1139	1140	1142	1143	1145	1146	1147	1149	1150	1151
79	1153	1154	1156	1157	1158	1160	1161	1162	1164	1165
80	116	1168	1169	1171	117	1173	11	11 6	1178	11 9
81	1180	118	1183	1184	1186	1187	1189	1190	1191	1193
82	*1194*	*1195*	*119*	*1198*	*1 00*	*1 01*	*1 0*	*1 04*	*1 05*	*1206*
83	1 08	1 09	1211	121	1213	1215	1216	1 17	1219	1 0
84	12	12 3	1 24	1226	12	12 8	1230	1 31	1233	1 34
8	1235	1237	1 38	1 39	1 41	1 4	1244	1 45	1246	1 48
86	1 49	1 50	125	1 53	1 5	1 6	12 7	1259	1 60	1261
87	1263	1 64	1266	126	1 68	1 0	1271	127	1 74	1275
88	12 7	1278	1 79	1 81	1 8	1283	1 85	1 86	1 88	1289
89	1 90	129	1293	1 94	1296	1 97	1 99	1300	1301	1303
90	*1304*	*1305*	*130*	*1308*	*1310*	*1 11*	*131*	*1314*	*1315*	*1316*
91	1318	1319	1321	132	1323	13 5	1 6	13 7	13 9	1330
9	1332	1333	1334	1336	1337	1338	1340	1341	1343	1344
93	1345	134	1348	1349	1351	13	1354	13	1356	1358
94	1359	1360	136	1363	1365	1366	1367	1369	13 0	1371
95	1373	1374	1376	1377	13 8	1380	1381	1 83	1384	1385
96	1387	1388	1389	1391	139	1394	1395	1396	1398	1399
97	1400	140	1403	140	1406	1407	1409	1410	1411	1413
98	1414	1416	1417	1418	14 0	14 1	14	1424	1425	1427
99	14 8	14 9	1431	143	1433	1435	1436	1438	1439	1440
100	144	1443	1444	1446	1447	1449	1450	14 1	14 3	1454
101	1455	14	14 8	1460	1461	146	1464	1465	1466	1468
10	1469	14 1	14	14 3	14 5	1476	14 7	14 9	1480	1482
103	1483	1484	1486	148	1488	1490	1491	1493	1494	1495
104	1497	1498	1499	1 01	1 0	1504	150	1506	1508	1 09
105	1510	151	1513	1515	1516	1517	1519	15 0	1521	15 3
106	15 4	15 6	15 7	15 8	15 0	1531	153	1534	1 35	153
107	15 8	15 9	1541	1 4	1543	1545	1546	1548	1549	15 0
108	155	1553	1 54	1 56	1 5	1559	1560	1561	1563	1 64
109	1565	1 67	1 68	15 0	1571	15	1 74	15 5	15 6	15 8
110	15 9	1581	158	1 83	1585	1586	1587	1 89	1590	1592
111	1593	1594	1596	1597	1598	1600	1601	1603	1604	1605
11	1607	1608	1609	1611	161	1614	161	1616	1618	1619
113	16 0	16	16 3	16 5	16 6	16 7	16 9	1630	1631	1633
114	1634	1636	1637	1638	1640	1641	164	1644	1645	1647
115	1648	1649	1651	165	16 3	165	1656	16 8	16 9	1660
116	166	1663	1664	1666	166	1669	16 0	1671	1673	16 4
117	16 5	1677	1678	1680	1681	168	1684	168	1686	1688
118	1689	1691	169	1693	1695	1696	1697	1699	1 00	1 0
119	1 03	1704	1706	1 07	1 08	1 10	1711	1713	1714	1715
1 0	1717	1718	1 19	17 1	17	1 4	17 5	17 6	1728	17 9
121	*1 30*	*173*	*1 33*	*1 35*	*1 36*	*1 37*	*1739*	*1 40*	*1741*	*1 43*
1	1744	1746	1 47	1748	1 50	17 1	1 5	1754	1 55	1757
123	1 58	1 59	1 61	1 6	1 63	1 6	1 66	1 68	1 69	17 0
1 4	17	17 3	1 4	17 6	1777	17 9	1 80	1 81	1 83	1784

Tabelle II *Voraussagetabellen fur den Faktor fur Alter*

	21	22	3	24	5	6	7	8	29	30	31	3
151	614	607	600	593	587	580	573	566	560	5 3	546	539
152	619	612	605	598	592	585	5 8	571	565	558	551	544
153	624	617	610	603	597	590	576	576	570	563	556	549
154	629	622	615	608	602	595	588	581	575	568	561	554
155	634	627	620	613	607	600	593	586	580	573	566	559
156	639	632	625	618	612	605	598	591	585	578	571	564
157	644	637	630	623	617	610	603	596	590	583	576	569
158	649	642	635	628	622	615	608	601	595	588	581	574
159	654	647	640	633	627	620	613	606	600	593	586	579
160	659	652	645	638	632	625	618	611	605	598	591	584
161	664	657	650	643	637	630	623	616	610	603	596	589
162	669	662	655	648	642	635	628	621	615	608	601	594
163	674	667	660	653	647	640	633	626	620	613	606	599
164	679	672	665	658	652	645	638	631	625	618	611	604
165	684	677	670	663	657	650	643	636	630	623	616	609
166	689	682	675	668	662	655	648	641	635	628	621	614
167	694	687	680	673	667	660	653	646	640	633	626	619
168	699	692	685	678	672	665	658	651	645	638	631	624
169	704	697	690	683	677	670	663	656	650	643	636	6 9
170	709	702	695	688	682	675	668	661	655	648	641	634
171	714	707	700	693	687	680	673	666	660	653	646	6 9
172	719	712	705	698	692	685	678	671	665	658	651	644
173	724	717	710	703	697	690	683	676	670	663	656	649
174	729	722	715	708	702	695	688	681	675	668	661	654
175	734	727	720	713	707	700	693	686	680	673	666	659
176	739	32	725	718	712	705	698	691	685	678	671	664
177	744	737	730	723	717	710	703	696	690	683	676	669
178	749	742	735	728	722	715	708	701	695	688	681	674
179	754	747	740	733	7	720	713	06	700	693	686	679
180	759	752	745	738	32	725	818	711	705	698	691	684
181	764	757	750	743	737	730	723	716	710	03	696	689
182	769	762	755	748	742	735	728	721	715	708	701	694
183	774	767	760	753	747	740	733	726	720	713	706	699
184	779	772	765	758	752	745	38	31	725	719	711	704
185	784	7 7	770	763	757	750	743	736	730	723	716	709
186	789	782	7 5	768	76	755	748	741	735	7 8	721	714
187	794	787	780	773	767	760	753	746	740	733	726	719
188	799	792	785	779	772	765	58	751	745	738	731	7 4
189	804	797	790	784	777	770	763	756	750	743	736	729
190	809	802	795	789	782	775	768	761	755	748	741	34
191	814	807	800	794	787	780	773	766	760	753	746	739
192	819	812	805	799	792	785	778	771	765	758	751	744
193	824	817	810	804	97	790	783	7 6	770	763	56	749
194	829	822	815	809	802	795	788	781	775	768	761	754
195	834	827	820	814	807	800	93	787	780	773	766	759
196	839	832	825	819	812	805	98	792	785	778	771	764
197	844	837	830	824	817	810	803	79	790	83	776	69
198	849	842	835	829	822	815	808	802	795	788	781	774
199	854	847	840	834	8 7	820	813	807	800	793	786	7 9
200	859	852	845	839	83	825	818	812	805	798	791	785

normalen Grundumsat des Mann s und Korperlange

33	34	35	36	37	8	39	40	41	4	43	44	45
533	5 6	ɔ19	51	506	499	492	485	4,9	47_	46ɔ	458	4ɔ2
538	ɔ31	ɔ 4	517	511	ɔ04	497	4ɔ0	484	477	470	463	457
ɔ43	536	5ʔɔ	5 2	516	ɔ09	ɔ0_	495	489	48	475	468	462
548	541	534	527	5 1	ɔ14	ɔ07	500	494	48,	480	4 3	467
553	546	539	532	5ʔ6	519	ɔ1ʔ	50ɔ	499	492	485	4 8	4,2
558	5ɔ1	544	537	531	5_4	ɔ1	ɔ10	504	497	490	483	477
63	5 6	549	542	ɔɔ6	5ʔ9	2_	ɔ15	509	50_	49ɔ	488	48_
568	561	554	547	ɔ41	534	7	520	514	50	500	493	487
ɔ73	566	559	55ʔ	546	539	ɔ3ʔ	525	519	ɔ1	50ɔ	498	49_
578	571	564	557	5ɔ1	44	ɔ3	530	5ʔ4	517	510	03	497
ɔ83	ɔ,6	569	ɔ6_	556	549	42	53ɔ	5ʔ9	5_2	51ɔ	508	ɔ02
588	581	5,4	567	561	554	,47	540	534	5_7	5_0	513	507
593	586	579	ɔ72	566	ɔɔ9	55_	ɔ45	3ɔ	53_	5ʔ5	518	512
ɔ98	591	584	577	571	564	557	5ɔ0	544	537	530	5 3	517
603	596	589	58_	5 6	569	56ʔ	ɔɔ	549	54ʔ	ɔ35	5 8	5ʔ
608	601	594	587	ɔ81	5 4	567	ɔ60	5 ,4	547	540	533	5 7
613	606	599	592	586	579	7_	ɔ6ɔ	5ɔ9	5 _	545	538	53ʔ
618	611	604	597	591	584	5,7	570	564	5 7	550	543	537
6 3	616	609	60	596	89	ɔ8	ɔ75	569	56_	5ɔ5	548	54
6 8	6ʔ1	614	607	601	94	ɔ87	ɔ80	ɔ,4	5ʔ7	560	5ɔ3	547
633	6ʔ6	619	612	606	599	ɔ9	58ɔ	ɔ79	57ʔ	56	558	5ɔ_
6ɔ8	631	ɔ74	617	611	604	9,	590	584	,	5 0	ɔ6ɔ	ɔ57
643	636	6ʔ9	6	616	609	60_	ɔ9ɔ	589	8_	5,5	ɔ68	562
648	641	634	6 7	6 1	614	607	600	594	587	5ʔ0	573	567
653	646	639	63ʔ	6ʔ6	619	612	60	99	59_	585	5 8	572
658	6ɔ1	644	637	631	6 4	617	610	604	597	590	583	577
663	6ɔ6	649	64	636	6ʔ9	62	615	609	60	59	588	ɔ8
668	661	654	647	641	634	6ʔ7	6 0	614	607	600	93	ɔ87
6,3	666	659	6ɔʔ	646	63ɔ	63_	6 ɔ	61ɔ	61_	60ɔ	ɔ98	59
678	6 1	664	6ɔ7	6 1	644	63,	630	6_4	617	610	603	ɔ7
683	676	6ʔ9	6ʔ_	6 ʔ	649	64ʔ	635	6 9	6__	61ɔ	608	60
688	681	6 4	667	661	6 4	64,	640	634	6	6 0	613	607
693	686	679	672	666	6 9	6 ʔ	64ɔ	63ɔ	63_	6 5	618	61ʔ
698	691	684	677	671	664	6 7	6ɔ0	644	637	630	6ʔ3	617
,03	696	689	68	6,6	669	66_	6ɔɔ	649	64_	63ɔ	6ʔ8	6ʔ2
708	701	694	687	681	674	667	660	654	647	640	633	6 7
713	,06	699	69	686	67ɔ	672	66ɔ	659	6ɔ	64ɔ	638	632
718	711	704	697	691	684	6 7	670	664	6ɔ7	6ɔ0	643	637
ʔ3	716	,09	02	6ʔ6	689	68ʔ	67ɔ	669	66	6ɔ5	648	64
7 8	7ʔ1	714	707	,01	694	68,	680	674	667	6ʔ0	6 3	647
733	7 6	719	71	706	699	6ɔ	68ɔ	6,9	6,_	66ɔ	6 8	6
738	731	7 4	717	711	704	697	690	684	677	6,0	663	6ɔ7
743	736	9	72	716	,09	0_	69	689	68_	67	668	66
48	741	734	7_7	7 1	714	07	700	694	687	680	673	667
753	746	ʔ39	3	72ʔ	719	1	0	699	6ɔ	ʔ8ɔ	678	6,2
,58	ʔɔ1	44	737	731	7 4	71	710	,04	69	690	683	6,7
,63	ɔ6	ʔ49	74ʔ	736	7 9	ʔ	715	,0ʔ	0_	6ʔ	688	682
68	761	754	,47	741	734	7	7 0	714	714	700	693	68ʔ
773	766	7ɔ9	ʔ	746	39	732	7 5	19	,1	ʔ0ɔ	698	69
7 8	7 1	ʔ64	57	7ɔ1	44	737	30	7 4	71	710	ʔ03	69

Tabelle II

Faktor für Alter

	46	47	48	49	50	51	5	53	54	55	56	57
151	445	438	431	425	418	514	404	397	391	384	377	370
152	450	443	436	430	423	416	403	402	396	389	382	375
153	455	448	441	435	428	421	414	40	401	394	387	390
154	460	453	446	440	433	426	419	412	406	399	392	385
155	465	458	451	445	438	431	424	417	411	404	397	390
156	470	463	456	450	443	436	429	42	416	409	402	395
157	475	468	461	455	448	441	434	428	421	414	407	400
158	480	473	466	460	453	446	439	433	426	418	412	405
159	485	478	471	465	458	451	444	438	431	41,	417	410
160	490	483	476	4 0	463	456	449	443	436	429	42	415
161	495	488	481	475	468	461	454	448	441	434	4 7	420
162	500	493	486	480	473	466	459	453	446	439	432	425
163	505	498	491	485	478	471	464	458	451	444	437	431
164	510	503	496	490	483	476	469	463	456	449	442	436
165	515	508	501	495	488	481	474	468	461	454	447	441
166	520	513	506	500	433	486	479	473	466	459	452	446
167	5 5	518	511	505	498	491	484	478	471	464	457	451
168	530	523	516	510	503	496	489	483	476	469	462	456
169	535	528	521	515	508	501	494	488	481	474	467	461
170	540	533	526	520	513	506	499	493	486	479	4,	466
171	545	538	531	525	518	511	504	498	491	484	477	471
172	5 0	543	536	530	523	516	509	503	496	489	482	476
173	555	548	541	535	528	521	514	508	501	494	487	481
174	560	553	546	540	533	526	519	513	506	499	492	486
175	565	558	551	545	538	531	524	518	511	504	497	491
176	570	563	556	550	543	536	529	523	516	509	502	496
177	575	568	561	555	548	541	534	528	521	514	507	501
178	580	573	566	560	553	546	539	533	5 6	519	512	06
179	585	578	571	565	558	51	544	538	531	524	517	511
180	590	583	576	570	563	556	549	543	536	529	52	516
181	595	588	581	575	568	561	554	548	541	534	5 7	521
182	600	593	586	580	573	566	559	553	546	539	532	526
183	605	598	591	584	578	5 1	564	558	551	541	537	531
184	610	603	596	590	583	576	569	563	556	549	542	536
185	615	608	601	595	588	581	574	568	561	554	547	541
186	620	613	606	600	593	586	579	573	566	559	552	546
187	625	618	611	605	598	591	584	578	571	564	557	551
188	630	623	616	610	603	596	589	583	5 6	569	56	556
189	635	628	621	615	608	601	594	588	581	5 4	567	561
190	640	633	626	6 0	613	606	599	593	586	579	572	566
191	645	638	631	625	618	611	604	598	591	584	577	571
192	650	643	636	630	623	616	609	603	596	589	582	576
193	655	648	641	635	628	621	614	608	601	594	587	581
194	660	653	646	640	633	626	619	613	606	599	592	586
195	665	658	651	645	638	631	624	617	611	604	597	591
196	670	663	6 6	6 0	643	636	629	623	616	609	602	596
197	675	668	661	655	648	641	634	628	621	614	607	601
198	680	673	666	660	6 3	646	639	633	626	619	612	606
199	685	678	671	665	658	651	644	638	631	6 4	617	611
200	690	683	676	670	663	656	649	643	636	6 9	62	616

(Fortsetzung.)
und Körperlänge b im Manne

58	59	60	61	6	63	64	6	66	67	68	69	70
364	357	350	343	337	330	3 3	316	310	303	296	289	283
369	62	355	348	34	33	328	3 1	315	308	301	294	288
374	367	360	3 3	34	340	333	3 6	320	313	306	299	293
3 9	37	56	358	352	345	338	331	3 5	318	311	304	298
384	377	370	363	357	350	343	336	330	3 3	316	309	303
389	382	375	368	36	35	348	341	335	328	3 1	314	308
394	387	380	373	7	360	353	346	340	333	326	319	313
399	392	385	378	372	365	3 8	351	345	338	331	324	318
404	397	390	383	377	370	363	356	350	343	336	3 9	3 3
409	40	39	388	382	375	368	361	3 5	348	341	334	3 8
414	407	400	393	387	380	3 3	366	360	3 3	346	339	333
419	41	405	398	39	385	378	371	365	358	351	344	338
424	*417*	*410*	*403*	*397*	*390*	*383*	*376*	*370*	*363*	*356*	*349*	*343*
429	4	415	408	40	395	388	381	375	368	361	354	348
434	427	4 0	413	407	400	93	386	380	373	66	359	3 3
439	432	425	418	412	405	398	391	385	378	371	364	358
444	437	430	4 3	417	410	403	396	390	383	3 6	369	363
449	44	435	428	42	415	408	401	395	388	381	3 4	368
454	*44*	*440*	*434*	*4*	*420*	*413*	*406*	*400*	*393*	*386*	*3 9*	*373*
459	45	445	439	43	4	418	411	405	398	391	384	378
464	457	450	444	437	430	4 3	416	410	403	396	389	383
469	46	455	449	44	43	4 8	4 1	415	408	401	394	388
474	467	460	4 4	447	440	433	4 6	420	413	406	399	393
479	4 2	465	459	4 2	445	438	431	4 5	418	411	404	398
484	47	470	464	457	450	443	437	430	4 3	416	409	403
489	48	475	46	46	45	448	442	435	429	4 1	414	408
494	487	480	474	467	460	453	447	440	433	426	419	413
499	492	485	4 9	472	46	458	452	44	438	431	4 4	418
504	497	490	484	477	470	463	457	450	443	436	4 9	423
09	50	49	48	48	475	468	46	45	448	441	434	428
514	507	500	494	487	480	473	467	460	453	446	440	433
519	51	50	39	492	485	478	47	465	4 8	451	445	438
4	517	510	04	497	490	483	4 7	4 0	463	456	450	443
529	52	515	509	50	495	488	48	475	468	461	455	448
534	5 7	520	514	50	500	493	487	480	473	466	460	4 3
539	53	5	519	51	505	498	492	485	478	471	465	458
544	3	530	524	517	510	03	497	490	483	476	4 0	463
549	54	535	5 9	5	51	08	50	495	488	481	4	468
554	547	540	534	527	520	513	50	500	493	486	480	473
59	5	545	5 9	53	5	518	51	505	498	491	485	478
64	55	550	544	537	5 0	523	517	510	503	496	490	483
569	56	5	549	54	53	5 8	5	51	508	501	495	488
574	567	560	554	547	540	533	527	520	513	506	500	493
57	*57*	*56*	*553*	*552*	*54*	*535*	*532*	*5*	*518*	*511*	*505*	*498*
584	57	570	564	557	550	543	537	530	523	516	510	503
589	58	575	569	56	55	548	542	535	5 8	521	515	508
594	587	580	5 4	567	560	553	547	540	533	5 6	520	513
599	59	585	579	572	565	558	55	54	538	531	5 5	518
604	597	590	584	577	570	563	557	550	543	5 6	530	523
609	*602*	*595*	*589*	*58*	*575*	*568*	*562*	*555*	*548*	*541*	*535*	*528*

Tabelle III

Voraussagetabellen für den normalen Grundumsatz der Frau
Faktor für das Körpergewicht

	00	01	02	03	04	05	06	07	08	09
25	894	895	896	897	898	899	900	901	902	903
26	904	905	906	907	908	909	909	910	911	912
27	913	914	915	916	917	918	919	920	921	922
28	923	924	925	926	927	928	929	930	931	931
29	932	933	934	935	936	937	938	939	940	941
30	942	943	944	945	946	947	948	949	950	951
31	952	953	953	954	955	956	957	958	959	960
32	961	962	963	964	965	966	967	968	969	970
33	971	972	973	974	975	975	976	977	978	979
34	980	981	982	983	984	985	986	987	988	989
35	990	991	992	993	994	995	996	997	997	998
36	999	1000	1001	1002	1003	1004	1005	1006	1007	1008
37	1009	1010	1011	1012	1013	1014	1015	1016	1017	1018
38	1019	1019	1020	1021	1022	1023	1024	1025	1026	1027
39	1028	1029	1030	1031	1032	1033	1034	1035	1036	1037
40	1038	1039	1040	1041	1041	1042	1043	1044	1045	1046
41	1047	1048	1049	1050	1051	1052	1053	1054	1055	1056
42	1057	1058	1059	1060	1061	1062	1062	1063	1064	1065
43	1066	1067	1068	1069	1070	1071	1072	1073	1074	1075
44	1076	1077	1078	1079	1080	1081	1082	1083	1084	1084
45	1085	1086	1087	1088	1089	1090	1091	1092	1093	1094
46	1095	1096	1097	1098	1099	1100	1101	1102	1103	1104
47	1105	1106	1106	1107	1108	1109	1110	1111	1112	1113
48	1114	1115	1116	1117	1118	1119	1120	1121	1122	1123
49	1124	1125	1126	1127	1128	1128	1129	1130	1131	1132
50	1133	1134	1135	1136	1137	1138	1139	1140	1141	1142
51	1143	1144	1145	1146	1147	1148	1149	1150	1150	1151
52	1152	1153	1154	1155	1156	1157	1158	1159	1160	1161
53	1162	1163	1164	1165	1166	1167	1168	1169	1170	1171
54	1172	1172	1173	1174	1175	1176	1177	1178	1179	1180
55	1181	1182	1183	1184	1185	1186	1187	1188	1189	1190
56	1191	1192	1193	1194	1194	1195	1196	1197	1198	1199
57	1200	1201	1202	1203	1204	1205	1206	1207	1208	1209
58	1210	1211	1212	1213	1214	1215	1216	1216	1217	1218
59	1219	1220	1221	1222	1223	1224	1225	1226	1227	1228
60	1229	1220	1231	1232	1233	1234	1235	1236	1237	1238
61	1238	1239	1240	1241	1242	1243	1244	1245	1246	1247
62	1248	1249	1250	1251	1252	1253	1254	1255	1256	1257
63	1258	1259	1260	1260	1261	1262	1263	1264	1265	1266
64	1267	1268	1269	1270	1271	1272	1273	1274	1275	1276
65	1277	1278	1279	1280	1281	1281	1282	1283	1284	1285
66	1286	1287	1288	1289	1290	1291	1292	1293	1294	1295
67	1296	1297	1298	1299	1300	1301	1302	1303	1303	1304
68	1305	1306	1307	1308	1309	1310	1311	1312	1313	1314
69	1315	1316	1317	1318	1319	1320	1321	1322	1323	1324
70	1325	1325	1326	1327	1328	1329	1330	1331	1332	1333
71	1334	1335	1336	1337	1338	1339	1340	1341	1342	1343
72	1344	1345	1346	1347	1347	1348	1349	1350	1351	1352
73	1353	1354	1355	1356	1357	1358	1359	1360	1361	1362

Tabelle III (Fortsetzung)

	00	01	0	03	04	05	06	07	08	09
74	1363	1ꓸ64	136	1366	1367	1368	1369	1369	13 0	13,1
5	137	13 3	13 4	137ꓸ	13,6	13	13 8	17,9	1380	1381
76	138	1383	1384	138	1386	138	1388	1389	1390	1391
7,	1391	139	1393	1394	139	1396	1397	1398	1 99	1400
78	1401	140	1403	1404	140ꓸ	1406	1407	1408	1409	1410
71	1411	141?	1413	1413	1414	1415	1416	141	1418	1419
80	1420	1421	14 2	14 3	1424	14 5	14 6	142	14 8	14 9
81	1430	1431	143ꓸ	1433	1434	14	14 5	1436	1437	1438
8ꓸ	1439	1440	1441	144	1443	1444	1445	1446	1447	1448
83	1449	1450	1451	145	1453	1454	1455	1456	14ꓸ7	1457
84	14ꓸ8	14ꓸ9	1460	1461	146ꓸ	1463	1464	146ꓸ	1466	1467
85	1468	1469	14 0	1471	1472	1473	1474	1475	14,6	1477
86	14,8	14 9	14 9	1480	1481	148?	1483	1484	1485	1486
87	1487	1488	1489	1490	1491	14ꓸ?	1493	1494	149	1496
88	1497	1498	1493	1ꓸ00	1 01	1 01	1 02	1503	1504	1505
89	1506	1 07	1ꓸ08	1 09	1510	1 11	1512	1513	1514	1515
90	1ꓸ16	1ꓸ17	1518	1519	1ꓸ20	15ꓸ1	1ꓸ ꓸ	15 ꓸ	11 3	15 ꓸ
91	1ꓸ2ꓸ	15 6	15	1 8	15 9	1ꓸ30	1531	1532	1533	1534
9ꓸ	153ꓸ	1 36	1ꓸ37	1ꓸ38	1539	1 40	1541	1542	1ꓸ43	1544
93	1544	1545	1ꓸ46	1 4,	1548	1549	15 0	15ꓸ1	15ꓸꓸ	15ꓸ3
94	1554	1ꓸꓸ5	1ꓸ56	155,	15ꓸ8	15 9	1 60	1561	156	1563
95	1 64	1 65	15ꓸ6	1 66	156	1568	1ꓸ69	1ꓸ70	1571	157ꓸ
96	1573	1ꓸ,4	1ꓸ75	1 76	1577	15 8	15 9	1 80	1ꓸ81	158ꓸ
97	1583	1584	1ꓸ85	1 86	158	1ꓸ88	1598	1 89	1 90	1591
98	1ꓸ9ꓸ	1ꓸ93	1ꓸ94	1 95	1596	15ꓸ,	1598	1ꓸ99	1600	1601
99	160ꓸ	1603	1604	1605	1606	1607	1608	1609	1610	1610
100	1611	161	1613	1614	1615	1616	1617	1618	1619	16 0
101	16 1	16	16 3	16 4	16 5	1626	16ꓸ7	16 8	16 9	1630
10	1631	163	1632	1633	1634	1635	1636	1637	1638	1639
103	1640	1641	164?	1643	1644	164ꓸ	1646	1647	1648	1649
104	16ꓸ0	16 1	165?	1653	16 4	16 4	1655	16ꓸ6	16ꓸ7	16ꓸ8
105	16ꓸ9	1660	1661	166?	1663	1664	166	1666	1667	1668
106	1669	16 0	1671	167	1673	1674	1675	1676	16,6	16 7
107	16 8	16 9	1680	1681	1682	1683	1684	168ꓸ	1686	168,
108	1688	1689	1690	1691	1692	1693	1694	1965	1696	1697
109	1698	1698	1699	1 00	1701	1 0?	1703	1 04	1,05	1,06
110	1707	1,08	1709	1,10	1711	1 12	1 1	1 14	1715	1,16
111	1717	1718	1819	1, 0	17 0	1720	17 ꓸ	17 3	17 4	1725
11	1726	1727	1728	17 9	1,30	1731	173	1733	1734	1735
113	1736	1737	1738	1,39	1740	1741	1741	174ꓸ	1743	1744
114	174ꓸ	1746	1747	1748	1749	1750	1751	1752	1753	17ꓸ4
115	1 55	1 56	1 5	1 ꓸ8	1 59	1,60	1,61	1762	1763	1763
116	1,64	1,65	1 66	1 67	1768	1,69	1770	1771	17,2	17 3
117	17,4	1775	17 6	1 77	1778	1 79	1780	1781	1782	1783
118	1784	1785	1785	1786	1 87	1,88	1,89	1,90	1791	1792
119	1,93	1794	1,95	1,96	1767	1798	1,99	1797	1801	180ꓸ
1ꓸ0	1803	1804	180	1806	1807	1807	1808	1809	1810	1811
121	1812	1813	1814	1815	1816	1817	1818	1819	18 0	18 1
122	18 ꓸ	18 3	18 4	18 ꓸ	18 6	18 7	18ꓸ8	18 9	1829	1830
123	1831	1832	1833	1834	183ꓸ	1836	1837	1838	1839	1840
1 4	1841	184	1843	1844	1845	1846	1847	1848	1849	18 0

Tabelle IV *Voraussagetabellen für den Faktor für Alter*

	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32
151	181	176	172	167	162	158	153	148	144	139	134	130
152	183	178	174	169	164	160	155	150	146	141	136	132
153	185	180	175	171	166	161	157	152	147	143	138	133
154	187	182	177	173	168	163	159	154	149	145	140	135
155	189	184	179	174	170	165	160	156	151	146	142	137
156	190	186	181	176	172	167	162	158	153	148	144	139
157	192	188	183	178	173	169	164	159	155	150	145	141
158	194	189	185	180	175	171	166	161	157	152	147	143
159	196	191	187	182	177	173	168	163	158	154	149	144
160	198	193	188	184	179	174	170	165	160	156	151	146
161	199	195	190	186	181	176	172	167	162	158	153	148
162	201	197	192	187	183	178	173	169	164	159	155	150
163	203	199	194	189	185	180	175	171	166	161	157	152
164	205	200	196	191	186	182	17	172	168	163	158	154
165	207	202	198	193	188	184	179	174	170	165	160	156
166	203	204	199	194	190	185	181	176	171	167	162	157
167	211	206	201	197	192	187	183	178	173	169	164	159
168	213	208	203	199	194	189	184	180	175	170	166	161
169	214	210	205	200	196	191	186	182	177	172	168	163
170	216	122	207	202	198	193	188	184	179	174	169	165
171	218	213	209	204	199	195	190	185	181	176	171	167
172	220	215	211	206	201	197	192	187	183	178	173	169
173	222	217	212	208	203	198	194	189	184	180	175	170
174	224	219	214	210	205	200	196	191	186	182	177	172
175	225	221	216	211	207	202	197	193	188	183	179	174
176	227	223	218	213	209	204	199	195	190	185	181	176
177	229	225	220	215	210	206	201	196	192	187	182	178
178	231	226	222	217	212	208	203	198	194	189	184	180
179	233	228	224	219	214	210	205	200	195	191	186	181
180	235	230	225	221	216	211	207	202	197	193	188	183
181	237	232	227	223	218	213	209	204	199	190	190	185
182	238	234	229	224	220	215	210	206	201	196	192	187
183	240	236	231	226	222	217	212	208	203	198	194	189
184	242	237	233	228	223	219	214	209	205	200	195	191
185	244	239	235	230	225	221	216	211	207	202	197	193
186	246	241	236	232	227	222	218	213	08	204	199	194
187	248	243	238	234	229	224	220	215	10	206	201	196
188	250	245	240	236	231	226	221	217	212	207	203	198
189	251	247	242	237	233	228	223	219	214	209	205	00
190	253	249	244	239	235	230	225	221	216	211	206	202
191	255	250	246	241	236	23	227	[illegible]	218	213	208	04
192	257	252	248	243	238	234	229	224	220	215	210	206
193	250	254	249	245	240	235	231	226	221	21	212	207
194	261	256	251	247	24	237	233	228	223	219	214	09
195	262	258	253	248	244	239	234	230	225	220	216	211
196	264	260	255	250	246	241	236	232	227	22	218	13
197	266	262	257	252	247	243	238	233	229	224	219	15
198	268	263	259	254	249	245	240	235	231	226	221	17
199	270	265	261	256	251	247	242	237	232	228	223	218
200	272	267	262	258	253	248	244	239	234	230	225	220

normalen Grundumsat d r Frau und Korperlange

33	34	3	36	37	38	39	40	41	4	43	44	45
19	1 0	116	111	106	10	9	92	88	83	78	74	69
1	1	11	113	108	10	99	94	89	8	80	7	71
1 9	194	119	115	110	10	101	96	91	8	82	7	73
131	196	1 1	11	11	107	10	98	93	88	84	79	74
1	1 8	19	118	114	109	104	100	9	90	86	81	6
134	130	1	1 0	116	111	10	10	97	9	87	83	8
136	131	127	12	11	113	108	103	99	94	89	8	80
138	1	1 9	1 4	119	115	110	10	101	96	91	87	8
140	13	130	1 6	1 1	116	11	107	10	98	93	88	84
14	137	13	128	1 3	118	114	109	104	100	9	90	86
143	139	134	1 9	1	1 0	11	111	106	101	9	9	8
145	141	136	131	1 7	1	11	113	108	103	99	94	89
147	143	1 8	133	128	1 4	119	114	110	10	100	96	91
149	144	140	13	130	1 6	1 1	116	11	10	10	98	93
151	146	14	1 7	13	1 8	1 3	118	113	109	104	99	9
153	148	143	1 9	134	1 9	1	120	115	111	106	101	97
15	150	145	141	1 6	131	1	1	11	113	108	103	98
1 6	1 2	14	14	138	133	1 8	1 4	119	114	110	10	100
158	154	149	144	140	135	130	1 6	1 1	116	11	107	10
160	1 5	151	146	141	137	13	1	123	118	113	109	104
16	15	153	148	143	139	134	129	1 5	1 0	115	111	106
164	159	154	1 0	14	140	136	1 1	1 6	1	117	11	108
166	161	156	15	147	14	1 8	133	1 8	124	119	114	110
168	163	1 8	151	149	144	139	135	130	1	1 1	116	111
169	165	160	1	1 1	146	141	137	13	127	123	118	113
1 1	167	16	1 7	1 3	148	143	139	134	129	124	1 0	115
173	168	164	159	1 4	1 0	14	140	136	131	1 6	1	11
175	170	166	161	1 6	15	14	14	138	133	138	1 4	119
17	172	16	163	1 8	153	149	144	139	13	130	125	121
1 9	174	169	165	160	1	151	146	141	13	13	127	1 3
180	1 6	171	166	16	1	152	148	143	139	134	1 9	124
18	178	1 3	168	164	1 9	1 4	1 0	14	140	136	131	1 6
184	180	1	1 0	16	161	1 6	1 1	147	142	137	133	128
186	181	1 7	1	167	163	1 8	153	149	144	139	135	130
188	183	1 9	174	169	165	160	15	150	146	141	136	132
190	185	180	1 6	171	166	16	1 7	1	148	143	138	134
19	187	18	1 8	1 3	168	164	1 9	1 4	150	145	140	13
193	189	184	1 9	17	1 0	16	161	1 6	1 1	14	14	137
19	191	186	181	1 7	17	16	163	158	153	149	144	139
19	19	188	183	178	1 4	169	164	160	155	150	146	141
199	194	190	18	180	1 6	171	166	16	1	15	148	143
201	196	191	18	18	1 7	1 3	168	163	159	154	14	14
03	198	193	189	184	1 9	17	1 0	16	161	156	1 1	14
05	200	19	191	186	181	1 6	1	16	16	1 8	153	148
06	0	197	19	188	183	178	1 4	16	164	160	155	1 0
208	04	199	194	190	18	180	17	171	166	161	157	15
10	0	01	196	191	187	18	17	1 3	168	163	1 9	154
21	07	03	198	193	183	184	1 9	1	1 0	16	160	1 6
14	09	04	00	1	190	186	181	1 6	1	167	16	158
216	211	206	0	197	19	188	183	1 8	174	163	164	160

Tabelle IV

	46	4	48	49	50	51	5	53	54	5	56	57
151	64	60	55	50	46	41	36	31	27	22	17	13
152	66	61	57	52	47	43	38	33	29	24	19	15
153	68	63	59	54	49	45	40	35	31	26	21	16
154	70	65	60	56	51	46	42	37	32	28	23	18
155	72	67	62	58	53	48	44	39	34	30	25	20
156	73	69	64	59	55	50	45	41	36	31	27	[illegible]
157	75	71	66	61	57	52	47	43	38	33	29	24
158	77	72	68	63	58	54	49	44	40	35	30	26
159	79	74	70	65	60	56	51	46	42	37	32	28
160	81	76	72	67	62	57	53	48	43	39	34	29
161	83	78	73	69	64	59	55	50	45	41	36	31
162	85	80	75	71	66	61	57	52	47	42	38	33
163	86	82	77	72	68	63	58	54	49	44	40	35
164	88	84	79	74	70	65	60	56	51	46	4	37
165	90	85	81	76	71	6	62	57	53	48	43	39
166	92	87	83	78	73	69	64	59	55	50	45	41
167	94	89	84	80	75	70	66	61	56	52	47	42
168	96	91	86	82	77	72	68	63	58	54	49	44
169	98	93	88	83	79	74	69	65	60	55	51	46
170	93	95	90	85	81	76	71	67	62	57	53	48
171	101	97	92	87	83	78	73	68	64	59	54	50
172	103	98	94	89	84	80	75	70	66	61	56	52
173	105	100	96	91	86	82	77	72	67	63	58	53
174	107	102	97	93	88	83	79	74	69	65	60	55
175	109	104	99	95	90	85	81	76	71	67	62	57
176	110	106	101	96	92	87	82	78	73	68	64	59
177	112	108	103	98	94	89	84	80	75	70	66	61
178	114	109	105	100	95	91	86	81	77	72	67	63
179	116	111	107	102	97	93	88	83	79	74	69	65
180	118	113	108	104	99	94	90	85	80	76	71	66
181	120	115	110	106	101	96	92	87	82	78	73	68
182	122	117	112	108	107	98	93	89	84	79	75	70
183	123	119	114	109	105	100	95	91	86	81	[illegible]	72
184	125	121	116	111	112	102	97	93	88	83	78	74
185	127	122	118	113	108	104	99	94	90	85	80	6
186	129	124	120	115	110	106	101	96	92	87	82	78
187	131	126	121	117	112	107	103	98	93	89	84	9
188	133	128	123	119	114	109	105	100	95	91	86	81
189	134	130	125	120	116	111	106	102	97	92	88	83
190	136	132	127	122	118	113	108	104	99	94	90	85
191	138	134	129	124	119	115	110	105	101	96	91	87
192	140	135	131	126	121	117	112	107	103	98	93	89
193	142	137	133	128	123	119	114	109	104	100	95	90
194	144	139	134	130	125	120	116	111	106	102	97	9
195	146	141	136	132	127	122	118	113	108	104	99	94
196	147	143	138	133	129	124	119	115	110	105	101	96
197	149	145	140	135	131	126	121	117	112	107	103	98
198	151	146	143	137	132	128	123	118	114	109	104	100
199	153	148	144	139	134	130	125	120	116	111	106	102
200	155	150	145	141	136	131	127	122	117	113	108	103

(Fortsetzung)

58	59	60	6	6	63	64	6	66	67	69	6	0
8	3	—12	—6	—11	15	0	25	29	34	—39	—43	—48
10	5	06	—4	9	13	18	3		3	— 7	—41	—46
1	7	2	2		12	16	— 1	6	30	35	—40	—44
14	9	4	0	5	10	14	19	—24	— 8	33	38	—4
16	11	6	1	3	8	13	1		—	31	36	—41
17	13	8	3	1	6	11	15	— 0	—2	—29	34	39
19	15	10		1	4	— 9	14	18	— 3	—28	—7	—3
1	16	1			2	7	1	16	1	— 6	—30	
23	18	14	9	4	0	5	10	15	19	—24	— 9	—33
5	20	1	11	6	1	3	— 8	13	17	—	—	—31
27	2	17	13	8	3	1	6	11	15	0	2	—30
28	4	19	11	10	5	0	4	9	14	18	3	8
30	26	1	16	1	7			—	—12	16	21	6
3	7	3	18	1	9	4	1	—	10	15	19	24
34	29	25	0	1	11	6	1	— 3	— 9	13	1	—2
36	31	6		1	1	8	3	2	— 6	—11	16	0
38	33	8	4	19	14	10	5	0	— 4	9	14	—18
40	35	30	6	1	16	11			3	—	1	17
41	37		2	3	18	13	9	4	— 1	— 5	—10	—15
43	39	34	9		2	15	11	6	1	— 4	— 8	—13
45	40	36	31	6	2	1	1		3	—	— 6	—11
47	42	38	33	8	4	19	14	10		0	— 4	— 9
49	44	9	3	3		21	16	11	7		— 3	—
51	46	41	37	3		3	18	13	9	4	— 1	— 5
52	48	43	38	4	20	4	0	1	10	6	1	— 4
54	50	45	40	36	31	26		1	1	8	3	— 2
6	5	47	4	7	33	28	23	19	14	9	5	0
8	3	49	44	39	35	0		1	16	11		2
60		1	46	41	37	3	7	2	18	13	8	4
62	7	2	48	43	38	34	3	24	20	15	10	6
64	9	4	50	4	40	56	31	6		17	12	8
6	61	56	1	4	4	3	33	8	3	19	14	9
67	63	8	53	49	44	39	3	30	2	21	16	11
69	64	60	5	0	46	41	56	3			18	13
71	66	6	7	5	48	43	38	34	9	24	20	1
73	68	63	5	54	49	45	40	3	31	26	1	17
7	70	6	61	56	51	4	4	37	33	8	3	19
7	72	6	63	8	53	48	44	39	34	30		0
78	74	69	64	60	55	50	46	41	36	3		2
80	76	71	66	6	57	5	48	43	38	33	29	4
8	77	3	68	63	59	54	43	4	40	3	31	6
84	9	7	0	6	61	56	51	4	4	37	33	28
86	81	6		6	6	58	53	48	44	39	34	30
88	83	78	74	69	64	60	5	50	46	41	36	3
89	8	80	5	1	66	61	57	52	47	43	38	33
91	87	8	77	73	68	63	59	54	49	4	40	35
93	89	84	9	4	0	6	60	6	1	46	4	37
95	9	86	81	76	72	67	6	8	3	48	44	39
97	9	88	83	8	74	69	64	59	55	5	45	41
99	94	89	8	80	75	71	66	61	5		47	43

Sachverzeichnis

Alkaptonurie 942—956
— Chemie 946
— Diagnose 950
— Homogentisinsäure 945
— Klinische Symptomatologie 948
— Ochronose 951
— Prognose 952
— Stoffwechselpathologie 946
— Therapie 952
Atmungsregulation (Winterstein) 55
A.- u. Hypovitaminosen 248—303
— A-A- und Hypovitaminose (Keratomalacie und Xerophthalmie) 249
— — Augenhintergrund 251
— — Ceratose 251
— — Differentialdiagnose 253
— Folsäure-Mangel beim Menschen 270
— — Megaloblastenanämie der Graviden 270
— — Veränderungen der äußeren Haut 251
— — Störungen der Keimdrüsenfunktion 252
— — Nachtblindheit 249
— — Degenerationen des Nervensystems 252
— Paraaminobenzoesäure 270
— — Pathologisch-anatomische Befunde 253
— Pellagra, Diagnose 267
— — Hauptsymptome 264
— — die Haut 265
— — Minimalbedarf an Nicotinsäure und seinem Amid 268
— — Nervensystem 267
— — Nieren 268
— — pathologisch-anatomische Befunde 268
— — Prodromalerscheinungen 26?
— — Prognose 267
— — Therapie 263
— — Verdauungstractus 266
— Verhalten der sämtlichen Schleimhäute 251
— Vitamin A-Bedarf 253
— Behandlung der Xerophthalmie 253
— des B-Complexes beim Menschen 269
— B_2-Präparate 263
— — Prognose 263
— — Plummer-Vinson-Symptom 261
— Vitamin B_2-reiche Nahrungsmittel 263
— B_6 (Mangel an Pyridoxin, Adermin) 269
— C-A- und Hypovitaminose, Ascorbinsäuregehalt der Vitamin C-reichsten Nahrungsmittel 279
— — der C-Bedarf 275
— — die C-Hypovitaminose 275
— — Diagnose 278
— — Englische Versuchsreihe des Medical Researchs 275
— — Experimentelle Untersuchungen 275
— — Massenexperiment von Glazebrook und Thompson 275
— — Massenversuche von J. B. Youmans sowie Scheunert u. Mitarb. 275
A.- u. Hypovitaminosen, C-A- und Hypovitaminose, Mortalität 278
— — Sättigungsdefizit des Organismus an C 276
— — Skorbut, Allgemeinbefinden 274
— — — Blutbefunde 274
— — — und Möller-Barlowsche Krankheit 273
— — — Pathologische Anatomie 274
— — — Prophylaxe und Therapie 279
— — — Zahnfleischveränderungen 2?5
— — — infantiler Hämorrhagische Diathese 281
— — — Knochenveränderungen bei Möller-Barlowscher Erkrankung 281
— — — Möller-Barlowsche Erkrankung 280
— — Symptome 2 6
— — Vitamin C-Präparate 279
— D-A- und Hypovitaminosen, A-haltige Nahrungsmittel 294
— — Diagnose 29?
— — chemische Zusammensetzung des rachitischen Knochens 290
— — Phasen im Ablauf der Mineralstoffwechselstörungen 29?
— — Osteomalacie 288
— — — Beteiligung des Gesamtorganismus 288
— — — pathologisch-anatomische Verhältnisse 288
— — — Wesen der Rachitis und Osteomalacie 288
— — Osteopsathyrosis idiopathica oder imperfecta 293
— — — Phosphortherapie 295
— — Präparate 294
— — Prognose 293
— — Rachitis tarda 287
— — — cerebrale Form 287
— — — die Haut 286
— — — Knochensystem 283
— — — und Osteomalacie, Historisches 28?
— — — Tetanie 287
— — — Verknocherungsprozeß bei 289
— — — Wachstum 286
— — — Wesen 283
— — Rattenrachitis 291
— — Stoffwechseluntersuchungen 290
— — Theorien 29?
— — Überdosierung 294
— — spezifisch wirkender Stoff Vitamin D_2 294
— — — Frage weiterer A.- u. Hypovitaminosen beim Menschen 299
— K-A- und Hypovitaminose, Behandlung 298
— — 3 Hauptformen 296
— — Prothrombinverminderung 29?
— — Resorptionsavitaminose 297
— — Blutgerinnung, Verfahren nach Quick und Koller 290

Calcino is 1033
Calor: nl edarf d s gesunden Menschen ?
— Calor meter ɔ
— gemaß Hyg enek mr s on des V lker bundes ?7
— nach M Pubner f r d e ver ch d n n Nat onen (170 Mill onen) ?
— der tatsachl h Verl rauch m Jahre 1937 7
— Wesen der Calor en 7
Cystinur e (Diaminur Am nosur e) 9 6 bis 964
— Behandlun sver u he 96
— klinische Symptomatolo e u Therapie 960
— Pro nose 96
Stoff echselpatl ologie 9ɔ7
u Cystin pe cherkrankhe t 9 6 963
D al etes ins p dus 988—101
— Ätiolo e u kl nisch Symp matolo e 990
— Ant diabetes m p dus 1013
— Beoba htun en an Kranken 1006
— Bez ehun en zu anderen Inkretdrusen 99
— D fin t on 989
— Differentialdi a no e 1008
— Hypophyse u Hypothalamus beim M n schen nach D epen 1001
Pathogenese d r Erkrankung *996*
Patholog ch anatomiscl e Befunde 996
— Patholog che Phys olo c 100
— Prognose 1009
St ffwecl selpatholo e 994
— *The ap e 1010*
— Untersuchungen b T eren 998
Diabe es mell tus 587 841
— Abszesse Nekrosen C s en un l Pseudo cysten 694
Ac loseq iellen 6 4
Ät olo 59 ɔ9
— Infekt on krankhe ten 59ɔ 6 9
— — andersart e Pank ea erkrankun n 59
— — psychisches Trauma ɔ99
— — S hadeltraumen ɔ97
— Albuminur e 703
— Al rg 788
— Alkal ther p e 8
— Alkol ol 618
— Arbe tstl erap e 8 3
— Au nerkrankun en (nach Wa te u Butt Lara) *11*
— Behandlun allge ne ne R cl tl nien der *diatetischen 30*
— — balneolo h kl matolog cl e 8 4
— — mit Cocarboxyla e und Lactoflavin 8 3
— — ch rurg che n l r ntgenolo che 8?5
— — m t Gl kokin n n 816
— — Hef therap 8 1
— — bei f chten Fallen (ohne Insulin) *741*
— d ätetiscl e Bel an llun Alkol ol 73ɔ
— — Calorı nbedarf 31
— — Chol n 3ɔ
— — F we ß chalt d r Dauerko t 3
D abetes mellitus diatetische B handlung *Fettmenge de Va r ng 33*
— Kohl r hydrat ehalt d r Dauerkost 31
— strenge Ko t Hun ertage Hun er und Unterernahrung kuren 743
V taminbedarf 3
Wa erzufuhr 73
Medikamentos Behandlung 814
im engeren Sinne 8
Blutkrankhe ten (Polycythaem a Leuk amie Lymphogranulomatose Agranulocy tose h morrh gi he D athe en) 7?6
— Blutzucker 60
— Bulbusveran l run n im Coma 714
— Catarakt 714
Coma d abet um 6ɔɔ
— Ac dose und Pathophys olo e 6 1
Diab tes dr ves und D abetes camps 834
D abetes nnocens 619
— D atreg me b sondere 746
— Einteilung und Formen 646
— der E we Bumsatz 607
Encepl alopath en 11
Experimentelle Formen Kontrainsular hormonaler D abetes 5 7
SH Mangel l abetes 5 8
toxische Substanzen ɔ 9
der zentralnervose Diabete 5 9
Fettstoffwech el und Ac dose 6 0
Fettsu ht 684
— Fursorge tell n und soziale Probleme des d al etes 836
Gallensteine 679
— Gangran D abetis he 698
Ge mts offw ch l 60
— C ht 68ɔ
Int r ap llare Glomerulosklero e von Kummelst el und Wil on *704*
Glyko ur 603
— renale (Diabete renalis) 637
— Bee nflu sung faktoren 61ɔ 616
— Grade von 615
— Wirkung d r Muskeltat gke t 615
— Glykosur e Wirkung d r F tte be m D abet ker 617
— Haferkur (v Noorden) und verwandte Kuren 7 0
— *En undun er der harnable tenden Wege 70*
— Hautkrankhe ten 669
— Hepat tis acuta 6 7
— Hexosen oxydat ver Abbau der 607
— — Stoffwecl el der Fructose 607
— Hyperglykam e 609
— — *Bez ehungen zwi chen Blutzuckerhohe* un l Lebensdauer 610
— durcl cl n ttl che Blutzuckerwerte nach Belastung m t 100 g Glykose (nach Josl) 611
— — Verhalten des Blutzuckers nach m hr *fachen Zuckergaben 61?*
— Infekte 619
— — akute 6?0
— Infekt onskrankhe ten Komb nat on von Di b tes und Tuberkulose 66

Diabetes mellitus Insulin Differentialdiagnose zwischen Insulinreaktion und Coma diabeticum 796
— — Herstellung Chemie Präparate und Applikation 764
— — Hypoglykämie 792
— — Vergleichende Wirkung von Altinsulin und Depotpräparaten 765
— *Insulinbehandlung beim Coma diabeticum 768*
— — Erfolge 785
— — ihre Gefahren und deren Bekämpfung 785
— — Hormontherapie 820
— — Insulinödeme als Nebenwirkungen 791
— — Indikationen u *Durchführung* 767 769
— — schwerer Fälle (abgesehen vom Coma) 774
— Insulinersatzbehandlung 815
— — Behandlung mit Guanidinpräparaten 815
— — mit Sulfanylderivaten 817
— — — Indikationen 818
— — — Invenol 817
— Insulinlipodystrophie 789
— Insulinresistenz 800 804
— — Prognose 808
— *Insulinsucht und Insulinselbstmord* 809
— Knochenerkrankungen 726
— Kohlenhydratkuren besondere 750
— — als Dauerkost (Anhydrozucker Sionon Oxanthin) 758
— — die sogenannte freie oder liberale (John) Kost bei Erwachsenen 75_
— — das Regime von Porges und Adlersberg 755
— — die Verwendung anderer Zuckerarten als Glucose (*Fructose Galaktose Pentose*) 57
— Kombinationen mit organischen Nervenleiden 710
— *Krankheiten der Atmungsorgane* 672
— Komplikationen mit chirurgischen Erkrankungen einschließlich der malignen Tumoren 717
— Leber 676
— Leber und Gallenwegeerkrankungen Bronzediabetes 680
— Lipämie und Lipoidämie 621
— Lipämie retinalis 713
— Literatur Nachtrag 103
— *Mineralhaushalt* 6_
— — Calcium 628
— — Kalium 6_8
— — Phosphor 6_9
— — Schwefel 629
— M Cushing 68
— Morgagni Typ 688
— Myelopathien 709
— fettreiche Nahrungsregime (Petrén Kur Newburgh u Marsh Verfahren) 749
— *Nephropathia diabetica* 704
— Störungen im autonomen *Nervensystem* 709
— Neuritis und Polyneuritis 707

Diabetes mellitus Operationsfrage bei besonders feuchter Gangrän 700
— Pankrea *carcinom* 719
— Pankreasdiabetes 575
— — Erkrankungen (D Zellen) 631
— Pankreassteine 68_
— Pankreatitis 682
— Parainsulin 664
— pathologische Anatomie 633
— Phänochromocytome 689
— Phlorrhizindiabetes 576
— Prädiabetes 650
— Prognose 835
— Proteinkörpertherapie 8_2
— Psychische Veränderungen bei Diabetikern *714*
— Psychotherapie 8_
— Refraktionsanomalien 713
— Retinopathien 712
— Salzmangelerscheinungen 696
— und Schwangerschaft 7_0
— Erkrankungen der Sinnesorgane 710
— Süßstoffe 760
— Standarddiät nach Joslin 74_
— Standardkost v Noorden 743
— Statistiken großerer Kliniken 8_3
— Todesursachen 840
— Todeszifferanstiege 840
— *transitorische Sehstörungen* 713
— Krankheiten der Verdauungsorgane 673
— unkomplizierte Verlaufsarten 649
— Vitamintherapie 8_1
— Vorkommen (Mortalität und Morbidität) 589
— der Wasserhaushalt 6_7
— Erkrankungen der Zirkulationsorgane 693
Durstkuren 193—196
— *Blutzucker* 193
— Durchführung 195
— Dursttodesfälle 193
— Eiweißumsatz 193
— Hauptzweck 194
— Historisches 193
— Indikationsgebiete 194
— Isotomie und Isocytie *193*
— Reststickstoff 193
— Sektionen verdursteter Tiere 194
— *Symptome 193*
— Temperaturanstiege 193
Eiweiß u Eiweißumsatz 31—41
— Eiweiß Abnutzungsquote 34
— Eiweiß-Gleichgewicht 33
— Eiweißminimum 34
— Aminosäuren 37
— — die lebenswichtigen (*nach Kuhnau*) 40
— — Bedarf u Zufuhr in den Jahren 1937 u *1946* (*n Kuhnau*) 39
— — Prozentualer Anteil der wichtigsten bei einigen biologisch wichtigen Proteinen (nach S Schmitz) 38
— *Biologischer* Wert von Nahrungsproteinen für den Menschen 33
— Endogener Eiweißstoffwechsel 3_

Eiweiß u I iweißumsatz Gehalt der Nah rung mittel an exo_genen Aminosauren 33
— optimale Eiweißmen_ 35
— Rohfleischess r 36
— Steigerung der Eiweißzersetzun_ u der Eiweißzufuhr 36
— Sti kstoff leicl _gewicht 3
Ernährung von Kranken (All_gemeine Dia tetik) 17 —1/8
Ernährung Kunstliche 303—309
— Duodenal onde 304
— intravenose Tropfklistiere 307
— Ma en u Dunndarmfistel 304
— Nahrklistiere nach v Noorden und Salo mon 306
— percutane Ern hrung 308
— rectale Ernahrung 30
— Schlund_ondenernahrung 303
Ernährungsregime 140—178
— bei schwerster Arbeit 141
— Diät und Di tlebrku he 17/
— Deutsche Richtlinien des Institutes fur Ernährun sforschung 1938 144
— *Hygienekommiss on des Volkerbundes* hat 1936 fur d n gesunden erwachsenen Menschen e nen Minimalbedarf angege ben *141*
— Ko tmaße Festsetzung 144
— Kostmaß Rubner (1906) 143
— *Kostmaße Völkerbund (1936) 143*
— Kostmaße von C Voit (1881) 14_
— Minimalbedarf 141
— Nahrun_gsb darf fur ein ge B rufsarten 145
— Normaler Nahrun sbedarf und Kostmaße 141
— Rubners Bere hnun_gen 141
— Tagesko tsatz vor dem erst n Weltkrieg 144
— Vegetari mus und Rohko t 168
— Vergleich zwischen I rutto und Netto zufuhr nach Neumann Konig 145
— Verzehr des deutschen Volkes 1933—1937 nach dem Statist Jahrbuch für das Deutsche Reich 1938 383
Fette 43—54
— Auf aben 349
— Cerebro ide 49
— Cholesterin 49
— Ergo terin 50
— zentral nerv se Steuerung des Fetthaus haltes 51
— Lipoide 48
— Neutralfette 44
— Neutralfettminimum 47
— Phospl ati le 48
— Sterine 49
— Stickstoffersparnis durch Fett (nach Rub ner) 45
— synthetiscl e 50
— Verteilung 3 2
Fettstoffwechsel 347—373
— Abbau der Fette 354
— Ablagerung 350
— Anatomie und Physiologie le Fett gewebes 348
Fettstoffwe hsel β Oxydation von Knoop 354
— der normale chemisch 350
— Citronensäurecyclus 356
Einfluß der Vitamine 3 8
— Einschmelzung des Fett_gewebes 353
Fettbildner 351
— Fetthaushalt zentralnervose Steuerung 51
— ω Oxydation 35
— Regulation durch das Zentraln rven system 363
Transportwege 350
— Verdauung 350
— Verteilung 35_
Wirkung des Inkretsystems 3 9
— Zerle_gung der Neutralfette 350
Fettsucht 373—470
— Adipositas dolorosa 4__
— Be_gleitkrankheiten 434
— Behandlung chirurgi che 463
— — mit hormonalen Praparaten 450
— — Bewegung therapie der 446
— — *medikamentose Benzedrin* (Amphet-amin) 45/
— Bilanzprobl m 39
cerebrale 4 3
— cerebrale Poly_globuline 41/
chemi che Warmereg ilation 384
diatetische Therapie 438
Dystrophia adiposogenitalis 414
Einfluß der Affekte 384
Einfluß der Muskelarbeit 384
Einfluß des Schlafes 384
Einteilung 40_
endo_g ne *412*
Entfettung re_gime 440
— Kost_geru t von E Grafe 44_
— Kost_g rust von v Noorden und Salomon 441
— Kost_geru t von Umber 440
— epirenal 4 2
— Formeln fur Normal wicht 3 4
genital 4 0
— Ge amtbilanzbetrachtung 386
— Gewichts till tand 444
— Grundum atz von Fettsuchtigen 3 9
— Hypophysare 417
Intermediarstoffwechsel und Patho physiologie de Fett_ webes 39_
— im fru en Kindesalter 4 8
— klini he Symptomatologie 408
Lei tungsfahi keit der internen Therapie 4 3
— Lip pl le Dystrophie 4_6
— Lipomatose 409
— Lokal ation_problem 401
— Luxuskonsumption 391
— — bei Kin lern 394
— j n er Madchen im Arbeit dienst Maiden f ttsucht
— Makrosomia adiposog nitalis 428
— medikamentose Behandlung 4 0
— — anderweit _ge 454
— — D nitrokorper 4 6

Fettsucht Organsysteme 4?9
— osteoporotische 417
— *Prognose 435*
— Prophylaxe und allgemeine Gesichtspunkte 436
— die *Proteinkorpertherapie 458*
— Psychotherapie der 459
— Regulationsproblem 386 390
— regulierende Bedeutung von Hunger und Sattigungsgefuhl 387
— Steigerung der Oxydationen nach Nahrungszufuhr 381
— thyreogene 418
— Thyreoidinbehandlung 453
— Trink und Badekuren bei 448
— Überernahrungs oder Mastfettsucht 412
— vegetarische Entfettungskuren 446
— Verhalten des Nervensystems 433
— Vorkommen und Erblichkeit 375
— Wasserhaushalt 402
— Zusammenfassung hinsichtlich Stoffwechsel und Pathogenese 405
Fieber 310—327
— Bedeutung 315
— Bedeutung der Leber fur die chemische Warmeregulation 313
— Eiweißstoffwechsel im 318
— Ernahrung Fiebernder Einfluß der Ernährung auf die Mortalität von Typhuskranken (nach Coleman) 322
— — *ausreichende flussigbreuge Fieberdiat* 323
— — Historisches 320
— — Hypothermie 325
— Fieberstoffe 314
— Fieberstoffwechsel und Fieberdiät 310
— Hohe der Korpertemperatur 320
— Liebermeistersche Theorie 314
— Mechanismus der Warmeregulation 311
— rationelle Ernährung Fieberder 320
— rein nervoses 31?
— Storung der zentralnervosen Funktionen 314
— Stoffwechsel bei — und Infektion 317
— — *Glykogenschwund 318*
— — Nahrstoffe im 317
— Wesen und *Bedeutung 310*
Genußmittel 164—167
— alkoholische Getranke 165
— *Branntweine 166*
— Coffein 164
— Gewurze 166
— Kaffee 164
— Kakao 165
— Tee 164
— Theobromin 165
— Vitaminverluste 167
Gesamtstoffwechsel 7—29 309—34?
— Anomalien bei afebrilen Blut und Drusenkrankheiten 335
— — bei hepatolienalen Erkrankungen 340
— seine Berechnung 8—12
— *Calorienaufwand fur verschiedene korperliche Arbeit* (nach Atzler) 26
— Einfluß der Muskeltatigkeit 25
Gesamtstoffwechsel Einfluß der Nahrungszufuhr ??
— Eiweißstoffwechsel bei malignen Tumoren 341
— Eiweißumsatz bei Kreislaufkrankheiten *338*
— — bei hepatolienalen Erkrankungen *340*
— *Fettbildung aus Zucker 11*
— bei intensiven Gemutsbewegungen 343
— klimatische Einflusse 21
— *bei Kreislaufkrankheiten 337*
— — Hypotension 338
— bei chronischer Leukamie 336
— Gesamtstoffwechsel *bei malignen Tumoren 341*
— bei nicht infektiosen Lungen und Kreislaufkrankheiten 337
— bei manisch depressivem Irresein 344
— bei Nierenkrankheiten 339
— — Uramie 339
— physiologische Beeinflussungen 20
— bei progressiver Paralyse 344
— bei psychischen Vorgängen Gehirnstoffwechsel 34?
— — Hypnoseversuche 343
— — Idioten 344
— bei Psychosen 344
— Ruheumsatz der Organe 12
— spezifisch dynamische Wirkung (Rubner) 23
— — Ursache 23
— Standardzahlen von Rubner 10
— Temperaturregulation durch ein Zentralorgan im Zwischenhirn ?2
— Umsatz der tatigen Organe 12
— Warmeregulation *physikalische und chemische* ?1
Gicht 881—942
— akuter Anfall 888
— *sog atypische 900*
— Bader und Brunnenbehandlung 936
— Behandlung der chronischen 9?8
— Bewegungstherapie der 937
— Beziehung zu anderen Krankheiten 903
— chirurgische Maßnahmen 938
— chronische (irregulare Gicht im Sinne von Garrod und Minkowski) 890
— chronische Veranderungen an Gelenken, Knochen Knorpeln und ihrer Nachbarschaft 891
— Diat fur purinfreie Tage 930
— Differentialdiagnose 904
— extraartikulare sog *viscerale 894*
— klinische Erscheinungen 887
— medikamentose Therapie 933
— pathologische Anatomie und *Histologie 906*
— *Prognose 9?3*
— Puringehalt der Nahrungsmittel nach *Hen?ch ?8*
— Radiumtherapie 935
— Stoffwechselpathologie und Pathogenese 910
— Therapie des akuten Anfalls 9?4
— Vorkommen und Ätiologie 883

Glykogenose 855—866
— Glykogenspeicherkrankheit Chemische u pathologische Physiologie und Pathogenese 860
— — von Gi rcke Krankheit 8 7
— Klinik der 863
— patholo_is he Anatomie 858
— Symptomatologie 864
— Vorkommen ur d Erblichkeitsverhaltnis e 857
Grundum atz Calorienproduktion pro Oberflache bei verschiedenen Altern und Gewichten 17
— Einfluß einer intensiven ge ti en Arbe t f
— Hypnoseversuche 7
— bei Kl inkindern (nach Ma_nus Levy un l Falk) 18
— Knippin_ cher Apparat 14
— Nomogramm von Rein 16
— Regulation d s 19
— von Sauglin en (na h B n d t und Tal bot) 18
— S l ema des Penedicts hen Spirometer resp rationsapparates 13
— Spi ometer nach Krogh 15
— St i run_en 20
— Warmeproduktion pro l m Obe flach nach Du Bois 17
— Wirkun_ gei ti_er Arbeit 7
Harn aure Ch mie und phy ik (h mie 8/5
Harnsteine und Harnsteinbil lun_ 10)
Hun r 1/8—197
— Ab inken de C samtstoffwechsel 180
— Anpa un d s St ff rech els im 181
— chem.sc e.usammen etzung des B ute 184
— die Beteiligun_ des Eiweißes am Ge amt stoffwe hsel im 183
— Fastenkuren 18.—191
— — Indikationen zu 18J
— — I odern 191
— — Wirksamkeit der 187
— — Zwecke d r 18f
— K tonk rperau cheidun_ 184
— Mineralve lust 184
— Stoffwechsel G wicht ibnahmen 1 9
— — Korpermaterial 181
— Verhalten der Warmeproduktion 18
Hun erdystrophi Blutdruckverand run en ⌄33
— dystroph che G hirnatrophi 34
— Gastritis 234
— intravi ule Thrombosen ⌄3
— Lel rerkrankun en 34
— Mel lnährsch den Symptome 3
— Nachkrankh it n un l Dauerschaden 3
— chwere psych che Veranderungen 34
— Tub rkulo e 33
— ve etative Neurosen 33
— versorgungsrechtl he L urte lun ⌄34
— Hungerimmunitätsverhältni e 18
— Hun rku tl r 1 J
Hun rodem 1—2 J
— Ad sh ⌄
— Blutl ef nd ° 6
Hungerodem Blutungen 2°5
— Bradycardie 2°5
— Eiweißmangel der Kost 2 9
— Hamosiderose der Ma ndarmschleimhaut 2°5
— Haut ° 4
— Hypoproteinamie 231
— Hypotonie ⌄5
— innersekr tor che Störungen °°6
— intestinale Kohlenhydrat arungsdyspepsie 2
— Kreislauforgane ⌄4
— Leberveranderun en ° 5
— lipophile Dystrophie B n ⌄ 7
— Ma en Darm torun en
— Mortalitat ° 8
— Nervensystem 2 6
— Ödeme ° 7
— onkoti cher Druck 30
Patho_en se der Öiemkrankh t 9
pathologisch anatomis he Bef inde 5
Permeabilität torun_en °31
Pollakisuri un l Nycturie ⌄ 4
— Prognose 8
Sehstorungen °f
Serumeiweiß 0
Symptomatolo_ e 2 0
— das so_enannte kleine Öd m °
Therapie Koll don ⌄0
— Peri ton 30
Verand run_en auf psychi chem Gebiet 6
Veranderun_ n im Stoffwech el und Blut bef ind ge enuber der Norm ⌄30
it rer Verlauf d r Krankh it un l Prognose
Vorkomm n ⌄ 1
p Hydropl nylketonurie und p Hydroxy pl enyllacticurie 9 4
I kret ri sen 3 9—331
Erkrankun n 3 9
I ypopl y e Fettsucht un l I ypophysare Kachexie 334
Hypopl y enerkrankungen Akrom gali 33
— C sel l chtsorgane u d Keimdru en hormon 334
Nebenniernerkrankungen Verhalten des Grund imsat s 334
Schil l lru enerkr nkungen 3 9
Unterfunktion krankh it d r Schild lru e (My o lem und Kretini m) 333
Inkret ystem die afferenten Nervenl hnen 366
I pitel k perchen und Ep physe 363
— Fettstoffw ch elzentrum 36
Hypophy e 3 J
— Lipo ai 3
— N b nn eren 361
— nervo Vers r_ung l r Keimdru en 367
— Pankreas 61
— Regul tion l r l di Zentralnervensystem 363
— Thymu entfern un 363
— Thyroxi rkung 3 J

Körpergewicht Konstanz des 369
Kohlenhydrathaushalt *Herabsetzung der Eiweißverbrennungen* 43
Kohlenhydratstoffwechsel ohne Diabetes Spontanhypoglykämie und Speicherkrankheit 535—587
— Acidose 553
— Alkalireserve 554
— die aktive Essigsäure 549
— Ausscheidung harnfremder Kohlenhydrate im Urin Fructosurie (Lävulosurie) 584
— — Galaktosurie 584
— — Heptosurie 587
— — *Inosurie* 585
— — Lactosurie 583
— — Pentosurie 585
— Beziehungen zum Eiweißstoffwechsel 55[illegible]
— Beziehung zum Fett und Eiweißstoffwechsel 548
— die Biosynthese der Kohlenhydrate 547
— der Blutzucker und seine Regulation 539
— Chemie der wichtigsten Kohlenhydrate Monosaccharide 536
— — Oligosaccharide 537
— — Polysaccharide 538
— die Galaktose 546
— die Glucosurie 541
— hormonale Regulation Adrenalin 560
— — Desoxycorticosteron 562
— — das Glucagon 558
— — die Glucose 556
— — Hypophysenvorderlappenhormone 560
— — das Insulin 556
— — *Keimdrüsenhormone 563*
— — die Schilddrüsenhormone 563
— intermediärer 541
— — Citronensäurecyclus 544
— Kohlenhydratgehalt der wichtigsten kohlenhydrathaltigen Nahrungsmittel 539
— der Stoffwechsel der Mannose 546
— nichtdiabetische Glykosurien und Hyperglykämien beim Menschen 580
— und Mineralhaushalt 566
— Verdauung der Kohlenhydrate 539
— und Vitamine 564
— und Wasserhaushalt 565
— zentralnervöse Regulation 563
— Zuckerbildung aus Fett 550
Lipoidosen (Lipidosen) 494—534
— *die Abt Letterer Siewesche Krankheit* 508
— die Amaurotische Idiotie (Tay Sachssche Erkrankung) 516
— Cerebrosidlipoidose (Gauchersche Krankheit) Gauherzellen im Knochenmark 5[illegible]4
— — klinisches Bild 517
— — das Knochensystem 517
— Chemie und Stoffwechsel der Lipoide 495
— das Cholesterin 498
— *die Cholesterinosen (Xanthomatosen)* 503
— Einteilung
— Hand Schüller Christianssche Krankheit Diagnose 506
Lipoidosen Hand Schüller Christiansche Krankheit Genese 503 507
— — Hautveränderungen 505
— — Röntgenbefunde 505
— — Verlauf 506
— — Zusammensetzung des Blutes 507
— *Lipocalcinogranulomatose 509*
— *Lipoidgehalt des Blutserums 501*
— die Niemann Picksche Krankheit 514
— M Gaucher 516
— — Diagnose 518
— — Gesamtstoffwechsel 519
— die Pathogenese der Lipoidgranulomatose [illegible]
— Pfaundler Hurlersche Krankheit 516
— Regulation des Lipoidstoffwechsels 501
— Phosphatide 498
— Phosphatidschaumzellen bei Niemann Pickscher Krankheit 523
— Stellung der Psoriasis 513
— Therapie 519
— Xanthomatosen 526 529
— — cerebrale Form generalisierter 508
— — *in entzündlichen Geweben und echten Tumoren* 509
— — Hypercholesterämie 510
— — sekundäre Formen bei Leber Pankreas und Schilddrüsenerkrankungen 51[illegible]
Die Magersucht 471—493
— allgemeine Behandlungsart 490
— cerebrale Form 483
— circumscripte Form 486
— *endokrine Form* 481
— *konstitutionelle Form unklarer Genese* 485
— *neurale Form* 485
— Lipatrophia circumscripta (Dermatochalasis) 488
— Lipodystrophia progressiva 486
— Prognose 489
— spezielle (ätiologische) Therapie 490
Mehlnährschäden avitaminotische Erscheinungen 23[illegible]
— Chlormangel 23[illegible]
— Eiweißmangel 235
— Ursache 235
Nährstoffe anorganische 54—63
— Bedarf an 60
— Bedeutung für den Organismus 63
— *langdauernde Bilanzversuche 61*
— Blutphosphor 60
— Calcium 59
— Wirkung von Ca und P auf die Knochenbildung 60
— *chronische Kochsalzarmut* 58
— *Elektrolyte* 54
— *Gegenschaltung zwischen* K und Ca 6[illegible]
— Gesamtaschengewicht des erwachsenen Menschen 57
— H Ionenkonzentration 55
— Isoionie Schades 57
— Kalium 62
— Kalkbedarf 59
— Wirkung des Kochsalzentzugs 58
— Kochsalzstoffwechsel 57
— Magnesium 61

Nährstoffe Mineralsalzzusammensetzung des menschlichen Körpers 57
— Natrium 57
— osmotischer Druck 56
— Phosphor 60
— Phosphorsäure 60
— Schwefel 63
— Schwefelstoffwechsel 63
— Stoffwechsel des Magnesiums 62
— Zufuhrbedarf 63
Nahrungsmittel 156—163
— animalische Butter 158
— — Buttermilch 158
— — das Ei 157
— — Fische 157
— — Fleisch 157
— — Joghurt und Kefir 158
— — Innereien 157
— — Käse 158
— — Margarine 159
— — Milch 158
— Eiweiß biologische Wertigkeitsskala 32
— Eiweißarten 31
— Eiweißbedarf 31
— Eiweißminimum 169
— Eiweißproblem 31
— Eiweißstoffwechsel, endogener 32
— Sonderaufgaben des Eiweißes und der Eiweißumsatz 31
— Hauptnahrungsmittel ihre Zusammensetzung, Zubereitung Verdaulichkeit und Bekömmlichkeit 154
— Mineralbedarf des menschlichen Organismus 153
— normaler Nahrungsbedarf und Kostmaße Ernährungsregime 145—146
— Nahrungsmitteltabelle des alliierten Kontrollrats 153
— Nahrungsmitteltabelle von H Glatzel 147—15
— pflanzliche Apfelkost 163
— — Ausnutzung 160
— — Banane 163
— — Bekömmlichkeit 160
— — Zusammensetzung der wichtigsten Brotarten 160
— — Gemüse 16
— — — Vergleich der Ausnutzung zwischen rohem und gekochtem 163
— — Getreidearten 159
— — Hefe 161
— — Kartoffel 16
— — Mehlprodukte 161
— — Nüsse 164
— — Obst 163
— — Sahne 158
— — Sojabohne 161
— Physikalische Faktoren 155
— das Sättigungsgefühl 156
— Gehalt an Vitaminen 153
— Vitaminbedarf des gesunden Menschen 154
Nucleoproteide Chemie 569
— Physiologie und Stoffwechsel 8 9
Oxalose 10 2
Oxalurie 1017—10
— Therapie 10 0
Phenylketonurie 934
Phosphaturie 10 4—10 9
Porphyrinopathien 964—988
— Diagnose und Differentialdiagnose 983
— die kongenitale cutane photosensible Porphyrie (Günthersche Krankheit) 975
— Myoporphyrie 981
— pathologisch-anatomische Befunde 982
— Porphyrien 974
— — akute idiopathische intermittierende 9 8
— Porphyrin Arten 968
— — Chemie und Stoffwechsel der 965
— Porphyrinumsatz 968
— die pathologischen Porphyrinurien 971
— Prognose 985
— Symptomatologie und Verlauf 971
— Therapie 985
Psychische Vorgänge 3 2—346
— Beeinflussung des Stoffwechsels durch intensive geistige Arbeit 34
— Epilepsie 343
— Gehirnstoffwechsel 342
— Einfluß intensiver Affekte in Hypnoseversuchen 343
— Einfluß intensiver Gemütsbewegungen 343
— Idioten 344
— katatonische Stuporen 344
— manisch depressives Irresein 344
— progressive Paralyse 344
— Psychosen 344
— Schizophrenie 344
Sedimentbildende Diathesen Xanthinurie 10 8
— Harnsteine und Harnsteinbildung allgemeines 1030
— Zusammensetzung der 1030
— Oxalose 10
— Oxalsäuregehalt einiger Nahrungsmittel in Prozent des Frischgewichtes (nach Kohman) 10 1
— Oxalurie 1017
— Phosphaturie 10 4
— Uraturie und Uricurie 10
Spontanhypoglykämien durch Unterernährung 845
— Diagnose und Differentialdiagnose 8 1
— endogene bei Leber Magendarm und Pankreaserkrankungen 845
— durch innersekretorische Störungen 846
— Hyperinsulinismus (Insulinom) 849
— und Insulinom 841
— Insulinom pathologische Anatomie 850
— bei Nervenleiden 847
— physiologische 844
— Therapie 8 3
Spurenelemente 64—6
— das Blutjod 66
— Eisen 64
— der tägliche normale Eisenbedarf 64
— Eisenstoffwechsel intermediärer 65
— Eisentheorie Warburgs 64

Spurenelemente Jod 66
— Jod Bedarf 66
— Kupfer 6.
— die Mengen an wichtigsten Spurenelementen in Pflanze und Tier 67
— Zink 66
Tyrosinose 9.3
Überernährung 236—248
— Eiweißmast 240
— Erfolg einer Überernährungskur 239
— Indikationen 238
— Masteiweiß 240
— Mastkurenschemata 242
— Einfluß der gleichen Nahrungszufuhr in verschiedenen Stadien der 241
— Schema für eine Mastkur (Würzburger Klinik) 243
— Theorie 23.
— Überernährungskuren mit Insulin 244
Unterernährung (trockne Dystrophie) 197 bis 248
— Afermentie 237
— Behandlung der Schäden 236
— — Aminotrat der Nordmarkwerke Hamburg 236
— — Schema für eine Mastkur 243
— — *Theorie u Praxis der Überernährung* 236
— chronische Auswirkungen 210
— — Brennwert der Kriegskost 199
— — Grad der Unterernährung in den Jahren 1945—46 200
— — Wirkung auf bereits vorhandene Krankheiten 218
— — Durchschnittswerte für Lebensmittelrationen für den erwachsenen Normalverbrauch r 201
— — Wirkung der Muskelarbeit 209
— — Durchschnittliche Nahrungszufuhr in den Jahren 1913—19.7 pro Kopf der deutschen Bevölkerung oder größerer Gruppen von ihnen 199
— — die rationierte Kost im 1 Winter (1939/40) des zweiten Weltkrieges 199
— — Spätfolgen 218
— — Stoffwechsel 203 209
— — Einfluß der Nahrungsaufnahme auf den Stoffwechsel 209
— — Versuche von Benedict u Mitarb an 12 gesunden amerikanischen Studenten 203
— — zwangsweise bei Gesunden 198
— — — Rationierte Kost im Winter 1939/40 199
— Cytobion 238
— Dau.rschädigungen 238
— Diuretica 238
— Eiweißbestand 240
— Menge und Zusammensetzung der Eiweißkörper 213
— Eiweißmast 240
— Eiweißstoffwechsel 207
— prämortaler Eiweißzerfall 206
— Elektrokardiographischer Befund 216
— Enzym 203
Unterernährung Gallensteinanfälle und akute Cholecystitiden 215
— Gastroenteroptose 215
— Gewichtsabnahme 211
— Grundumsatz 206
— Herz und Kreislauforgane 215
— Hungersnot im Warschauer Ghetto 1942 210
— Hypoglykämien 21.
— das Inkretsystem 216
— Kachexie 202
— die klinischen Erscheinungsformen der 212
— klinisches Bild der sog trockenen 211
— die Knochen 217
— Körpertemperatur 213
— Kohlenhydratstoffwechsel bei Unterernährten .08
— die Leber 21.
— Lipoidstoffwechsel bei 209
— *Magencarcinom 21.*
— Magnesiummangel 213
— *Mineralstoffgehalt 213*
— *Mortalität 219*
— Nahrungsmittelzulagen 236
— Ausfallserscheinungen auf nervös psychischem *Gebiete 217*
— die Nieren 216
— Tabelle zur Bestimmung der Normalgewichte von *Gärtner 211*
— Obduktionsbefunde 2.0
— Percorten 238
— Schweizer Massenversuche mit Unterernährung 206
— Stoffwechsel Anpassung der Verbrennungen 20.
— — Das sogenannte Minnesotaexperiment 20.
— — *Selbstversuche von Zuntz und Loewy* .06
— — Versuche von Benedict u Mitarb .03
— *Therapie* Medicamentose 238
— — Cytobion Percorten 238
— — Diuretica 38
— — Milch Hefe Sojatrockenpulver 236
— — Santose 236
— — Sojamehl 236
— — Trockenhefe .36
— Tuberkulose 214
— Ulcera ventriculi 214
— *Vitamindefizit 218*
— Zuckerbelastungskurven 217
Uraturie und Uricurie 102
Vitamine 80—139
— Antagonistische Beziehungen der Vitamine 130
— Avitaminosen Hypovitaminosen 81
— Biotinpräparate 10.
— Biotin Vitamin H (Hautfaktor eiweißentgiftendes Vitamin) Bedeutung für den Menschen 102
— — Minimalbedarf für den Menschen 101
— — Wirkungsmechanismus *101*
— Vitamin A (Axerophtol) 86
— — Bedarf des Menschen 88
— — Beziehungen zum Sehpurpur 88

Vitamine Vitamin A Dosierung 88
— — Hypovitaminose 88
— — Mangel 88
— B Vitamin Abhängigkeit der Beri Beri Erkrankung von der Reisnahrung (nach Eykman) 89
— — (Antineuritisches Vitamin—Aneurin—Thiamin) Antagonist 91
— — das Cholin 91
— — Histologische Untersuchung 9.
— — Mindestbedarf des Menschen 9
— — Physiologische Bedeutung 90
— — Strukturformel 90
— — Verbreitung im Pflanzen und Tierkorper 90
— Vitamin B_1 (Antineuritisches Vitamin—Aneurin—Thiamin) 89
— — Ausfallserscheinungen 91
— — Beziehungen zur Nebennierenrinde 91
— Vitamin B_2 Ausfallserscheinungen bei Lactoflavinmangel 94
— — Lactoflavin (Riboflavin) Formel 93
— — Täglicher Minimalbedarf des Menschen 95
— — Verbindung zum gelben Atemferment 94
— — Vorkommen 94
— Vitamin B_6 (Adermin Pyridoxin) 97
— — Avitaminose 98
— — Bedarf des Menschen 98
— Vitamin B_{12} 109
— — Extrinsic Faktor 109
— — Funktion n 109
— — der intrinsicfactor 109
— — Summenformel 109
— Vitamin C Bedarf beim Menschen 113
— — *Formel 11*
— — Nachweis 11
— — quantitative Bestimmung 11
— — Experimenteller Skorbut beim Meerschweinchen 114
— — Toxische Wirkungen *114*
— — Wirkungsweise 113
— Vitamin C (?) H von Euler 2 Vitamin *C (C oder Vitamin J) 114*
— Cholin Bedarf 111
— — Cholinavitaminose 111
— — Strukturformel 110
— — diätetischen therapeutisch verwendeten Mengen 111
— Vitamin D (Antirachitische Vitamine) 114
— — Ergosterin 115
— — Strukturformel 11.
— Vitamin D_2 11.
— Vitamin D_3 Bedarf des Menschen 118
— — Beziehungen zur Nebenschilddrüse 117
— — Genese der menschlichen Rachitis 118
— — Hauptquellen der D Vitamine 116
— — Hypervitaminose 118
— — Rolle der Knochenbildung 117
— — das physiologische D Vitamin 116
— — Allgemeinerkrankungen im Stoffwechsel 116
— Definition von H von Euler 81
— Vitamin E Biologische Wirkungen 1?0
Vitamine Vitamin E Hauptindikationsgebiet 1 ?
— — Hauptvitaminquellen 1 0
— — klinische Ausfallserscheinungen 1 2
— — Nachweis 1 0
— — Praparate 1?3
— — Speicherung 120
— — Struktur 119
— — a Tokopherol 119
— Einbuße durch Lagerung und Zubereitung der vitaminenthaltenden Lebensmittel 84
— die Folsäurereihe im menschlichen Organismus 10.
— — Bedarf an p Aminobenzoesaure und Folsaure fur den Menschen 104
— — die Bestimmung 104
— — Citrovorumfaktor auch Folinic acid oder Leukovorin 104
— — Folsaur 103
— — Folsaureantagon ten Aminopterin 107
— — Formel 103
— — Mangelerscheinungen 106
— — [p Aminobenzoesaure Folsäure (Pteroyl lutaminsäure) und ihre Conjugate Leukovorin (Citrovorumfaktor)] 102
— — Therapeutisches Anwendungsgebiet der p Aminobenzoesäure sowie der Folsaure bzw des Citrovorumfaktors 10.
— — Vorkommen 104
— Gehalt in Nahrungsmitteln 84
— Gehalt der Nahrungsmittel an fettlöslichen Vitaminen 86
— Beziehungen zu den Hormonen und Fermenten 83
— Inosit (Phytin Antialopeziefaktor) 107
— — Bedarf beim Menschen 108
— — Form 1 108
— — Mangel 108
— — Wirkungsmechanismus 108
— Vitamin K (antihämorrhagisches Vitamin Koagulationsvitamin) 1?3
— — Ausfallserscheinungen 1 6
— — Bedarf des Menschen 1 4
— — Biologische Bestimmung 1 4
— — Blutgerinnungsvorgang nach Wöhlisch 1 5
— — Hauptvitaminquellen 1.4
— — Konstitutionsformel fur K 1 4
— Korrelationen mit Hormonen und Fermenten 131
— Vitamin P *Bedarf des Menschen 1?8*
— — Experimentelle P Avitaminose bei Ratten 128
— — Physiologie 1 8
— — Praparate 1 8
— — Rutin (Quercitrinrutinose d) 1 7
— — die therapeutischen Dosen 1?8
— — Verbreitung 1.8
— Pantothensäure Ausfallserscheinungen 100
— — Bedarf des Menschen 100
— — Beziehungen zum endokrinen System 100

Vitamine Pellagraschutzstoff (Nicotinsaure Niacin) Ausfallserscheinungen 97
— — Bedarf für den Menschen 97
— — Muttersubstanz des Niacins 96
— — Physiologische Bedeutung 96
— — Strukturformel 95
— — Vorkommen 96
— Synergismus der Vitamine 130
— Synthese einzelner durch die Darmbakterien 84
— Wasserlösliche 85
— Zahl 81
Voraussagetabellen für Berechnung des normalen Grundumsatzes 1040—1051
Wasserhaushalt 69—80
— Diurese 72
— diuretische Wirkung von Salyrgan und anderen Hg Präparaten 74
— Dihydrol $(H_2O)_2$ und Trihydrol $(H_2O)_3$ 69
— Durst 71
— Faktoren 78
— — Schema nach H Marx 72
— Austausch zwischen Zwischenflussigkeit u intracellulärer Flussigkeit 75
— *Harnmenge* 70
— Hauptwasserdepot 76
Wasserhaushalt Hormonale Steuerung 73
— Hormonale Wirkung der Leber 74
— Isotope Beimengung 69
— Kauffmannscher Wasserverbrauch 76
— Bedeutung der *Nebennierenrinde* für Verteilung des Wassers 73
— Ödeme 76
— Rolle der Ovarien 74
— Overtons Theorie 76
— Permeabilität der Capillarendothelien 77
— Perspiratio insensibilis 70
— Polyuriezentrum 72
— Schilddruse 73
— — u Wasserstoffwechsel 73
— Schweißbildung 70
— Wasseraufnahme 70
— Wasserausscheidung 70
— Wasseraustausch zwischen Zelle u umgebender Flussigkeit 75
— Wasserbilanz Aufstellung 71
— Wassergehalt 69
— unter abnormen Bedingungen 77
— und Umsatz der organischen Nährstoffe 78
— langeres Vieltrinken 77
— Wasserwechsel 69
Xanthurie 1028